

**SİNİR DOKU İSKELESİ OLARAK MODİFİYE EDİLMİŞ  
PEDOT:PSS VE PEDOT:HEPARİN KAPLANMIŞ  
KANALLAR İÇEREN PDMS TEMELLİ ESNEK VE  
İLETKEN KOMPOZİT FİLMLEİN GELİŞTİRİLMESİ**

**DEVELOPMENT OF PDMS-BASED FLEXIBLE AND  
CONDUCTIVE COMPOSITE FILMS CONTAINING  
MODIFIED PEDOT:PSS AND PEDOT:HEPARIN COATED  
CHANNELS AS A NEURAL TISSUE SCAFFOLD**

**ORHAN GÖKALP BÜYÜKUYSAL**

**PROF. DR HALİL MURAT AYDIN**

**Tez Danışmanı**

Hacettepe Üniversitesi

Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin

Biyomühendislik Anabilim Dalı için Öngördüğü

YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak hazırlanmıştır.

2023







***Emeklerinin karşılığını asla 6deyemeyeceğim Anneme ve Babama...***













## ÖZET

### SİNİR DOKU İSKELESİ OLARAK MODİFİYE EDİLMİŞ PEDOT:PSS VE PEDOT:HEPARİN KAPLANMIŞ KANALLAR İÇEREN PDMS TEMELLİ ESNEK VE İLETKEN KOMPOZİT FİLMLEİN GELİŞTİRİLMESİ

Orhan Gökalg BÜYÜKUYSAL

Yüksek Lisans, Biyomühendislik Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Halil Murat AYDIN

Ağustos 2023, 166 sayfa

Bu yüksek lisans tezi kapsamında Poli (3,4-etilen dioksitiyofen):Poli(stiren sülfonat) (PEDOT:PSS) ve Poli (3,4-etilen dioksitiyofen):Heparin (PEHE) temelli iletken ve esnek filmler çalışılmıştır. PEDOT:PSS, literatürde en başarılı olan iletken polimerlerden biridir. PEDOT:Heparin de günümüzde gelecek vaat eden iletken polimerlerdendir. İki de görece kolay film oluşturma, iyi iletkenlik ve gerilebilirlik sunmaktadır.

PEDOT:PSS ve PEDOT:Heparin sentezlenmiş, kimyasal katkı maddeleri olarak Gliserol ve Bis(triflorometan) sülfonimid lityum tuzu kullanılarak farklı oranlarda birleştirilmiştir. 3B yazıcı ile basılmış özel elektronik tasarıma sahip kalıba PDMS ve PLLA polimerleri dökülerek filmler oluşturulmuştur. Sonrasında film kanalları dip coating yöntemi ile iletken polimerler ile kaplanarak 0,4 mm genişliğinde, 62,8 mm uzunluğunda ve 0,1 mm derinliğinde kanallara sahip 1,1 mm kalınlığındaki kompozit filmler elde edilmiştir. Hazırlanan filmler fiziksel, kimyasal ve mekanik olarak karakterize edilmiş, L929 hücre hattı kullanılarak hücre kültür davranışları incelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Sinir Doku Mühendisliği, PEDOT:PSS, PEDOT:Heparin, PDMS, İyon Değişimi, İletken ve Esnek Polimerler, Liyofilizasyon, Hücre Kültürü

# ABSTRACT

## DEVELOPMENT OF PDMS-BASED FLEXIBLE AND CONDUCTIVE COMPOSITE FILMS CONTAINING MODIFIED PEDOT:PSS AND PEDOT:HEPARIN COATED CHANNELS AS A NEURAL TISSUE SCAFFOLD

Orhan Gökcalp BÜYÜKUYSAL

Master of Science, Bioengineering Division

Supervisor: Prof. Dr. Halil Murat AYDIN

August 2023, 166 pages

Within the scope of this master's thesis, conductive and flexible films based on Poly (3,4-ethylene dioxide thiophene):Poly(styrene sulfonate) (PEDOT:PSS) and Poly (3,4-ethylene dioxidethiophene):Heparin (PEHE) were studied. PEDOT:PSS is one of the most successful conductive polymers in the literature. PEDOT:Heparin is one of the promising conductive polymers today. Both offer relatively easy film forming, good conductivity and satisfactory stretchability.

PEDOT:PSS and PEDOT:Heparin were synthesized and combined in different proportions using Glycerol and Bis(trifluoromethane) sulfonimide lithium salt as chemical additives. Films were formed by pouring PDMS and PLLA polymers into a mold with a special electronic design printed with a 3D printer. Afterwards, the film channels were coated with conductive polymers by dip coating method and 1.1 mm thick composite films with channels 0.4 mm wide, 62.8 mm long and 0.1 mm deep were obtained. The prepared films were characterized physically, chemically and mechanically, and their cell culture behavior was investigated using the L929 cell line.

**Keywords:** Neural Tissue Engineering, PEDOT:PSS, PEDOT:Heparin, PDMS, Ion Exchange, Conductive and Flexible Polymers, Lyophilization, Cell Culture

## TEŞEKKÜR

Öncelikli olarak, bu yüksek lisans eğitimini alabilmemin ve tez çalışmamı yapabilmemin başlıca sebebi olan, karşılaştığım her zor durumda kendisinin "Umutsuz durumlar yoktur, umutsuz insanlar vardır. Ben hiçbir zaman umudumu yitirmedim" sözünü kendime hatırlattığım Ulu Önder Gazi Mustafa Kemal ATATÜRK'e,

Sonuçları ne olursa olsun verdiğim kararlara saygı duyan ve destekleyen, varlıklarını her nefesimde hissettiğim, maddi ve manevi olarak arkamda duran biricik ailem; Annem Emine Canan BÜYÜKUYSAL'a ve Babam Mehmet Alparslan BÜYÜKUYSAL'a,

Yüksek lisans eğitimimdeki yardımlarından dolayı sayın danışman hocam Prof. Dr. Halil Murat AYDIN'a,

Gerek yönlendirmeleri ve tavsiyeleriyle gerekse tüm olanaklarını seferber etmesiyle tez çalışmamda çok önemli katkısı olan sayın hocam Dr. Öğr. Üyesi Cem BAYRAM'a,

Çalışmama katkılarını ve yönlendirmelerini esirgemeyen, büyük bir özveri ve heyecanla kendi teziymişçesine yardım eden sayın hocam Doç. Dr. Dinçer GÖKCEN'e

Kendisine danıştığım her zaman, yapıcı ve yönlendirici tavsiyeleriyle samimi yaklaşımıyla bana yol gösteren ve laboratuvar olanaklarını bana sunan sayın hocam Doç. Dr. Soner Çakmak'a

İyi ve kötü günümde yanımda olan, destek ve sabrıyla bugüne gelmeme olanak sağlayan yol arkadaşım sevgili Çağla ÇAĞATAY'a,

Varlığıyla hayatıma renk katan dört ayaklı oğlum Tengri BÜYÜKUYSAL'a,

Bilim ve laboratuvar kültürünün kanımca vazgeçilmez olduğu akademik tartışma ve beyin fırtınası ile bilgi alışverişine her zaman açık olan ve kendi vaktinden ayırıp bana her an yardımcı olmaya çalışan ve tezimin bitmesinden dolayı kendisini artık darlayamayacağım için üzgün olduğum sevgili dostum Boğaç KILIÇARSLAN'a,

Laboratuvar imkanlarını bana sunan sayın hocam Prof. Dr. İbrahim Çağatay KARAASLAN'a,

Hücre kültürü çalışmalarındaki yadsınamaz büyük yardımı, emeği ve tükenmez sabrı için Büşra KILIÇ'a

Tez çalışmam boyunca yardımlarından dolayı Selcen GÜLER, Alkin ÖZGEN, Elif Nur YÜKSELEN, Gamze GÜLER, Argun TÜRKER, Selinay ÖZEL, Yağız DEMİR ve Buket ÖZCAN'a

Ve son olarak, Karl Raimund Popper'ın "Ben haklı olduğumu sanıyorum, fakat haksız da olabilirim ve sen haklı olabilirsin. Gel şunu tartışalım, çünkü böylece gerçek bir anlayışa, belki de her birimizin haklı olduğunda direnmekten daha çok yaklaşabiliriz." sözündeki gibi açık bir şekilde her şeyi tartışabilen tüm bilim insanlarına,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

# İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	ii
ABSTRACT .....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xvi
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Sinir Sistemi.....	3
2.1.1. Merkezi Sinir Sistemi (MSS) .....	8
2.1.2. Periferik Sinir Sistemi (PerSS) .....	11
2.1.3. Periferik Sinir Yaralanmaları .....	14
2.1.4. Periferik Sinir Yaralanmalarında Tedavi Yaklaşımları.....	16
2.1.5. Sinir Doku Mühendisliği Yaklaşımlı Sinir Doku İskeleleri .....	19
2.1.6. Sinir Doku İskelelerinde Polimerler .....	20
2.1.6.1. Sinir Doku İskelelerinde İletken ve Esnek Polimerler .....	20
2.1.6.1.1. Poli (3,4-etilendioksitiyofen):Polistiren Sülfonat (PEDOT:PSS) (PPSD) .....	23
2.1.6.1.2. PEDOT:Heparin Sodyum Tuzu (PEHE) .....	24
2.1.6.2. PPSD ve PEHE Katkı Maddeleri .....	25
2.1.6.2.1. Bis (Triflorometan) Sülfonimid Lityum Tuzu - (BİS) ..	25
2.1.6.2.2. Gliserol - (Gliserin) - (1,2,3-Propanetriol) .....	27
2.1.6.3. Yalıtkan Polimerler .....	27
2.1.6.3.1. Poli (L-Laktik Asit) - (PLLA) .....	27
2.1.6.3.2. Polidimetilsiloksan - (PDMS) .....	28
2.2. İn Vitro Çalışmalar .....	29
2.2.1. Hücre Kültürü Çalışmaları .....	31
2.2.1.1. Hücre Kültürü Çalışmalarında Kullanılan Hücre Tipleri .....	32

2.2.1.1.1. Kök Hücreler .....	33
2.2.1.1.2. Hücre Hatları (Cell Lines) .....	33
2.2.1.1.2.1. MT İçin L929 Hücre Hattı .....	34
2.2.1.1.2.2. Nörolojik Hücre Hatları .....	34
2.2.1.1.2.2.1. PC12 Hücre Hattı .....	35
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR .....	36
3.1. Tez Kapsamında Kullanılan Kimyasallar Listesi .....	36
3.2. Tez Kapsamında Kullanılan Cihazlar Listesi .....	37
3.3. Tez Çalışmasının Genel Akışı .....	39
3.4. İletken Polimerlerin Sentezleri ve Optimizasyonları .....	40
3.4.1. PPSD .....	41
3.4.1.1. PPSD İyon Değişim Çalışmaları ve Optimizasyonu .....	43
3.4.1.2. PPSD/BİS .....	48
3.4.1.3. PPSD/GLİ .....	49
3.4.1.4. PPSD/BİS/GLİ .....	49
3.4.2. PEHE .....	50
3.4.2.1. PEHE/BİS .....	51
3.4.2.2. PEHE/GLİ .....	51
3.4.2.3. PEHE/BİS/GLİ .....	51
3.4.3. Liyofilizasyon Optimizasyonu .....	51
3.4.4. Liyofilize Edilmiş Polimerlerin Redisperse Edilmesi .....	52
3.5. Yalıtkan Polimerlerin Hazırlanışları ve Optimizasyonları .....	54
3.5.1. PLLA Polimeri .....	54
3.5.2. PDMS Polimeri .....	54
3.6. Film Elde Etme Çalışmaları ve Optimizasyonu .....	55
3.6.1. Elektronik Kanallara Sahip 3B Kalıp Tasarımı .....	56
3.6.2. Oksijen Plazma İşlemi .....	58
3.6.3. Spin-Coating ile İletken Filmlerin Eldesi .....	59
3.7. Karakterizasyon Çalışmaları .....	61
3.7.1. Sulu Dispersiyonların Karakterizasyonu .....	62
3.7.1.1. Katı Parçacık Oran Tayini .....	62
3.7.1.2. Zeta Parçacık ve Zeta Potansiyel Analizleri .....	62



3.7.1.3. Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS).....	63
3.7.1.4. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR).....	63
3.7.1.5. Sulu Dispersiyonların pH Ölçümü .....	63
3.7.1.6. Ultraviyole-Görünür Işık Spektroskopisi (UV-Vis).....	64
3.7.2. Polimer ve Kompozit Filmlerin Karakterizasyonu.....	64
3.7.2.1. Taramalı Elektron Mikroskopu (SEM).....	64
3.7.2.2. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR).....	64
3.7.2.3. Elektriksel Karakterizasyonlar (Özdirenç, İletkenlik ve Direnç Ölçümleri).....	65
3.7.2.4. Temas Açısı Ölçümleri .....	65
3.7.2.5. Degradasyon Testi .....	65
3.7.2.6. Şişme Testi .....	66
3.8. Hücre Kültür Çalışmaları.....	66
3.8.1. Donmuş Hücrelerin Çözülmesi .....	67
3.8.2. Canlı ve Ölü Hücre Sayımı .....	68
3.8.3. Hücre Proliferasyonu .....	69
3.8.4. Hücrelerin Pasajlanması.....	70
3.8.5. Kullanılmayacak Hücrelerin Dondurulması .....	70
3.8.6. Doku İskelelerinin Sterilizasyonu .....	71
3.8.7. Laktat Dehidrogenaz (LDH) Testi .....	71
3.8.8. MTT ile Kompozit Filmlerin Sitotoksikite Analizleri.....	72
3.8.9. Etidyum Bromür Calcein Boyama ile Florasan Mikroskopunda Canlı ve Ölü Hücrelerin Tespiti.....	73
3.9. İstatistiksel Analiz .....	73
4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA .....	74
4.1. Sulu Dispersiyonların Karakterizasyonu .....	74
4.1.1. Katı Parçacık Oran Tayini.....	74
4.1.2. Zeta Parçacık ve Zeta Potansiyel Analizleri.....	75
4.1.2.1. Zeta Parçacık Boyutu Analizleri .....	75
4.1.2.2. Zeta Potansiyel Analizleri .....	81
4.1.3. Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS) .....	87
4.1.4. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR) .....	88

4.1.5. Sulu Dispersiyonların pH Ölçümü .....	91
4.1.6. Ultraviyole-Görünür Işık Spektroskopisi (UV-Vis).....	93
4.2. Polimer ve Kompozit Filmlerin Karakterizasyonu .....	97
4.2.1. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile Kompozit Filmlerin Görüntülenmesi ve Boyut Ölçümleri.....	97
4.2.1.1. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile Kompozit Filmlerin Görüntülenmesi .....	97
4.2.1.1.1. PDMS Temelli Kompozit Filmler.....	97
4.2.1.1.1.1. PPSD-LSR-EG-PDMS.....	97
4.2.1.1.1.2. PPSD-BİS-LSR-EG-PDMS.....	99
4.2.1.1.1.3. PEHE-LSR-EG-PDMS.....	101
4.2.1.1.1.4. PEHE-BİS-LSR-EG-PDMS.....	103
4.2.1.1.2. PLLA Temelli Kompozit Filmler .....	104
4.2.1.1.2.1. PPSD-LSR-EG-PLLA .....	104
4.2.1.1.2.2. PPSD-BİS-LSR-EG-PLLA .....	105
4.2.1.1.2.3. PEHE-LSR-EG-PLLA .....	106
4.2.1.1.2.4. PEHE-BİS-LSR-EG-PLLA .....	106
4.2.1.2. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile Boyut Ölçümleri .....	107
4.2.2. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR).....	110
4.2.3. Elektriksel Karakterizasyonlar .....	111
4.2.3.1. İletken Polimerlerin Özdirenç ve İletkenlik Ölçümleri ....	111
4.2.3.2. Kompozit Filmlerin Direnç Ölçümleri.....	115
4.2.4. Temas Açısı Ölçümleri.....	117
4.2.5. Degradasyon Testi.....	120
4.2.6. Şişme Testi .....	124
4.3. Hücre Kültür Çalışmaları .....	126
4.3.1. Laktat Dehidrogenaz (LDH) Testi.....	126
4.3.2. MTT ile Kompozit Filmlerin Sitotoksosite Analizleri .....	128
4.3.3. Etidyum Bromür Calcein Boyama ile Florasan Mikroskobunda Canlı ve Ölü Hücrelerin Tespiti .....	129
5. YORUM .....	132

6. KAYNAKLAR.....	139
EKLER .....	159
EK 1 – Demir İyonu AAS Kalibrasyon Eğrisi.....	159
EK 2 – Sodyum İyonu AAS Kalibrasyon Eğrisi .....	159
EK 3 – PPSD/GLİ Zeta Potansiyel Grafiği .....	160
EK 4 – PPSD/GLİ Zeta Parçacık Dağılımı Grafiği .....	160
EK 5 – PPSD/BİS/GLİ Zeta Potansiyel Grafiği .....	160
EK 6 – PPSD/BİS/GLİ Zeta Parçacık Dağılımı Grafiği.....	161
EK 7 – PEHE/GLİ Zeta Potansiyel Grafiği .....	161
EK 8 – PEHE/GLİ Zeta Parçacık Dağılımı Grafiği .....	161
EK 9 – PEHE/BİS/GLİ Zeta Potansiyel Grafiği .....	162
EK 10 – PEHE/BİS/GLİ Zeta Parçacık Dağılımı Grafiği.....	162
EK 11 – PPSD/GLİ FTIR Spektrumu .....	162
EK 12 – PPSD/BİS/GLİ FTIR Spektrumu .....	163
EK 13 – PEHE/GLİ FTIR Spektrumu .....	163
EK 14 – PEHE/BİS/GLİ FTIR Spektrumu .....	163
EK 15 - Tez Çalışması Orjinallik Raporu .....	163
ÖZGEÇMİŞ.....	165

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Nöral Membran Yapısı.....	3
Şekil 2.2. Sinir Sisteminde Bilgi Akışı .....	5
Şekil 2.3. Sinir Hücreleri Arası Aksiyon Potansiyelinin Aktarımı .....	7
Şekil 2.4. Akson İçindeki Aksiyon Potansiyelinin Oluşturulması .....	8
Şekil 2.5. Sinaps Tipleri.....	8
Şekil 2.6. Beyin Bölgelerinin Embriyonik Gelişimi.....	9
Şekil 2.7. Beyin Mikro Ortamı .....	10
Şekil 2.8. Periferik Sinirler.....	12
Şekil 2.9. Periferik Sinir Yaralanmasının Şematik Gösterimi .....	15
Şekil 2.10. İstatistik Bir Literatür Araştırmasında, Yapılacak Olan Sinir Cerrahisi Öncesi, Hastalara Daha Önceden Yapılan Müdahalelerin Değerlendirilmesi.....	17
Şekil 2.11. PerSS Yaralanmalarında Kullanılan Sinir Doku İskelelerinin Tasarım Seçenekleri.....	20
Şekil 2.12. İletken Polimerlerin Uygulama Alanları .....	21
Şekil 2.13. Bir Esnek Polimerin, Mekanik veya Elektriksel Yolla Şekillendirilebilirliği.....	22
Şekil 2.14. Gerilebilir Elektronikler İçin Kullanılan Alt Tabaka Malzeme Tipleri .....	22
Şekil 2.15. PEDOT:PSS Kimyasal Yapısı.....	23
Şekil 2.16. Heparin Kimyasal Yapısı.....	24
Şekil 2.17. Esnekliği Arttırıcı Özellikte Katkı Maddesi Eklenmiş PEDOT:PSS'in Gerilme Altındaki Davranışı.....	25
Şekil 2.18. BİS Kimyasal Yapısı .....	26
Şekil 2.19. BİS Ekli PEDOT:PSS Filminin Morfolojisini Temsil Eden Diyagram.....	26
Şekil 2.20. Gliserol Kimyasal Yapısı .....	27
Şekil 2.21. PLLA Kimyasal Yapısı .....	28
Şekil 2.22. PDMS Kimyasal Yapısı .....	29
Şekil 2.23. Farklı Türde İnsan Hücre Kültürlerinin Türetilmesi.....	32

Şekil 3.1. PPSD Sentezi Öncesi 1 Saat Ayrı Kaplarda Karıştırılan 4 Kimyasal .....	41
Şekil 3.2. PPSD Sentezi Üç Boyunlu Joje Sistemi .....	42
Şekil 3.3. PPSD Genel Sentez Düzenegi.....	43
Şekil 3.4. İyon Değişim Reçinesi Çalışma Prensibi .....	44
Şekil 3.5. PPSD'nin Diyaliz Membranına Aktarılmış Hali .....	46
Şekil 3.6. Katyon Değişim Reçinesinin Deiyonize Su ile 1.Yıkanması ve Son Yıkanması. ....	47
Şekil 3.7. Diyaliz Membranına Aktarılmış PPSD'nin Deiyonize Su İçerisindeki İyon Değişim Reçineleri İçeren Cam Kapta Manyetik Karıştırma Altındaki Görünümü .....	48
Şekil 3.8. Liyofilize Edilmiş PPSD-İDS ve Redisperse Edilen PPSD-İDS .....	52
Şekil 3.9. Etilen Glikol Eklenmiş ve Eklenmemiş PPSD ve PEHE Gruplarının LSR Numunelerin Mikroskop Lameline Damla Şeklinde Dökülmüş ve Gece Boyunca kurutulmuş Halleri .....	53
Şekil 3.10. 3B Basılmış PETG Kalıp.....	57
Şekil 3.11. 3B PETG Kalıbı ve İçerisindeki Elektronik Tasarımı Gösteren Teknik Resim çizimi .....	57
Şekil 3.12. Plazma Öncesi, PDMS Filmin İletken Sulu Dispersiyonların Kaplanması İstenen Bölgeleri Dışında Kalan Yerlerin Çift Taraflı Bant ile Kapatılmış Hali .....	58
Şekil 3.13. PPSD-İDS Numunesinin Plazma İşlenmiş PDMS Film ve Plazma İşlenmemiş PDMS Film Üzerine Dökülmüş Hali.....	59
Şekil 3.14. Çift Taraflı Bant ile Kaplanmış ve O2 Plazmasına Maruz Bırakılmış PDMS Filminin PPSD-İDS İçerisine Daldırıldıktan Sonraki Hali .....	60
Şekil 3.15. Spin-coat İşleminin Çalışma prensibi.....	60
Şekil 3.16. PDMS Grubu Kompozit Filmlerin Nihai Halleri.....	61
Şekil 3.17. PLLA Grubu Kompozit Filmlerin Nihai Halleri .....	61
Şekil 4.1. PPSD-İDÖ ve PPSD-İDS Zeta Parçacık Boyut Değişim Grafikleri ...	76
Şekil 4.2. İyon Değişimi Öncesi Ve Sonrası Hidrodinamik Çap'ı Gösteren Çizim .....	76
Şekil 4.3. PPSD-İDS, PPSD-LSR ve PPSD-2 AY Zeta Parçacık Boyut Grafikleri.....	77

Şekil 4.4. PPSD-BİS, PPSD-BİS-LSR ve PPSD-BİS-2 AY Zeta Parçacık Boyut Grafikleri .....	78
Şekil 4.5. PEHE, PEHE-LSR ve PEHE-2 AY Zeta Parçacık Boyut Grafikleri ...	79
Şekil 4.6. PEHE-BİS, PEHE-BİS-LSR ve PEHE-BİS-2 AY Zeta Parçacık Boyut Grafikleri .....	80
Şekil 4.7. PPSD-İDÖ ve PPSD-İDS Zeta Potansiyel Grafikleri .....	82
Şekil 4.8. PPSD-İDS, PPSD-LSR ve PPSD-2 AY Zeta Potansiyel Grafikleri....	83
Şekil 4.9. PPSD-BİS, PPSD-BİS-LSR ve PPSD-BİS-2 AY Zeta Potansiyel Grafikleri.....	84
Şekil 4.10. PEHE, PEHE-LSR ve PEHE-2 AY Zeta Potansiyel Grafikleri.....	85
Şekil 4.11. PEHE-BİS, PEHE-BİS-LSR ve PEHE-BİS-2 AY Zeta Potansiyel Grafikleri.....	86
Şekil 4.12. PPSD-İDÖ ve PPSD-İDS FTIR Spektrumları .....	88
Şekil 4.13. PPSD ve PPSD/BİS FTIR Spektrumları.....	89
Şekil 4.14. PEHE FTIR Spektrumu .....	90
Şekil 4.15. PEHE ve PEHE/BİS FTIR Spektrumları.....	90
Şekil 4.16. PPSD-İDÖ ve PPSD-İDS UV-vis Absorbans Spektrumları .....	94
Şekil 4.17. PPSD-İDS ve PPSD-LSR Gruplarının UV-vis Absorbans Spektrumları .....	95
Şekil 4.18. PPSD-BİS ve PPSD-BİS-LSR Gruplarının UV-vis Absorbans Spektrumları .....	95
Şekil 4.19. PEHE ve PEHE-LSR UV-vis Absorbans Spektrumları.....	96
Şekil 4.20. PEHE-BİS ve PEHE-BİS-LSR UV-vis Absorbans Spektrumları.....	96
Şekil 4.21. PPSD-PDMS Kompozit Film Kanallarındaki Kaplamaların Üstten SEM Görüntüsü.....	98
Şekil 4.22. PPSD-PDMS Kompozit Film Kanallarındaki Kaplamaların Kesit SEM Görüntüsü .....	99
Şekil 4.23. PPSD-BİS-PDMS Kompozit Film Kanallarındaki Kaplamaların Üstten SEM Görüntüsü.....	100
Şekil 4.24. PPSD-BİS-PDMS Kompozit Film Kanallarındaki Kaplamaların Kesit SEM Görüntüsü .....	101
Şekil 4.25. PEHE-PDMS Kompozit Film Kanallarındaki Kaplamaların Üstten SEM Görüntüsü.....	102

Şekil 4.26. PEHE-PDMS Kompozit Film Kanallarındaki Kaplamaların Kesit SEM Görüntüsü.....	103
Şekil 4.27. PEHE-BİS-PDMS Kompozit Film Kanallarındaki Kaplamaların Üstten SEM Görüntüsü. ....	104
Şekil 4.28. PPSD-PLLA Kompozit Film Yüzeyindeki Kaplamaların SEM Görüntüsü.....	105
Şekil 4.29. PPSD-BİS-PLLA Kompozit Film Yüzeyindeki Kaplamaların SEM Görüntüsü.....	105
Şekil 4.30. PEHE-PLLA Kompozit Film Yüzeyindeki Kaplamaların SEM Görüntüsü.....	106
Şekil 4.31. PEHE-BİS-PLLA Kompozit Film Yüzeyindeki Kaplamaların SEM Görüntüsü.....	107
Şekil 4.32. PPSD-PPDMS Kompozit Film Kanallarındaki Kaplamaların Kalınlık Ölçümü .....	108
Şekil 4.33. PPSD-BİS-PPDMS Kompozit Film Kanallarındaki Kaplamaların Kalınlık Ölçümü .....	109
Şekil 4.34. PEHE-PPDMS Kompozit Film Kanallarındaki Kaplamaların Kalınlık Ölçümü .....	109
Şekil 4.35. PDMS Film FTIR Spektrumu .....	110
Şekil 4.36. PLLA Film FTIR Spektrumu.....	111
Şekil 4.37. PPSD Grubunun Özdirenç ve İletkenlik Ölçümleri .....	112
Şekil 4.38. PPSD-BİS Grubunun Özdirenç ve İletkenlik Ölçümleri.....	112
Şekil 4.39. PEHE Grubunun Özdirenç ve İletkenlik Ölçümleri.....	113
Şekil 4.40. PEHE-BİS Grubunun Özdirenç ve İletkenlik Ölçümleri.....	113
Şekil 4.41. Kaplamalarda Kullanılan En Son Versiyon Dispersiyonların Özdirenç ve İletkenlik Ölçümleri.....	114
Şekil 4.42. PPSD-LSR-EG-PDMS Kompozit Film Kanallarının Esneme Öncesi ve Sonrası Direnç Ölçümleri.....	115
Şekil 4.43. PPSD-BİS-LSR-EG-PDMS Kompozit Film Kanallarının Esneme Öncesi ve Sonrası Direnç Ölçümleri.....	116
Şekil 4.44. PPSD Grubunun Temas Açısı Ölçümleri.....	118
Şekil 4.45. PEHE Grubunun Temas Açısı Ölçümleri.....	119
Şekil 4.46. Yalıtkan Polimer Filmlerin Temas Açısı Ölçümleri.....	120

Şekil 4.47. PDMS Grubu Filmlerin PBS Ortamındaki Kütle Kaybı	
Testi Sonuçları.....	121
Şekil 4.48. PLLA Grubu Filmlerin PBS Ortamındaki Kütle Kaybı	
Testi Sonuçları.....	122
Şekil 4.49. PDMS Grubu Filmlerin PBS Ortamındaki pH Değişim Sonuçları ..	123
Şekil 4.50. PLLA Grubu Filmlerin PBS Ortamındaki pH Değişim Sonuçları ...	123
Şekil 4.51. PDMS Grubu Filmlerin PBS Ortamındaki Şişme Testi Sonuçları..	124
Şekil 4.52. PLLA Grubu Filmlerin PBS Ortamındaki Şişme Testi Sonuçları ...	125
Şekil 4.53. PDMS Grubu Filmlerin LDH Test Sonuçları .....	126
Şekil 4.54. PLLA Grubu Filmlerin LDH Test Sonuçları .....	127
Şekil 4.55. PDMS Grubu Filmlerin MTT Test Sonuçları.....	128
Şekil 4.56. PLLA Grubu Filmlerin MTT Test Sonuçları .....	129
Şekil 4.57. PDMS Grubu Filmlerin Etidyum Bromür Calcein Boyama ile	
Canlı/Ölü Hücre Boyama Sonuçları.....	130
Şekil 4.58. PLLA Grubu Filmlerin Etidyum Bromür Calcein Boyama ile	
Canlı/Ölü Hücre Boyama Sonuçları.....	130



## ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. PerSS yaralanmalarında güncel tedavi yöntemleri ve avantaj- dezavantajları.....	18
Çizelge 4.1. PPSD-İDÖ ve PPSD-İDS İçin Demir İyonu Absorbans Ölçümleri. ....	87
Çizelge 4.2. PPSD-İDÖ ve PPSD-İDS İçin Sodyum İyonu Yoğunluk Ölçümleri. ....	87
Çizelge 4.3. Sulu dispersiyonların pH ölçümleri .....	91
Çizelge 4.4. PPSD, PPSD-BİS, PEHE ve PEHE-BİS'in liyofilizasyon sonrası redisperse edilmesi işleminin sonrasındaki pH ölçümleri .....	93
Çizelge 4.5. PPSD ve PEHE gruplarının 3 farklı işlem sonucunda oluşan pH değerleri .....	93
Çizelge 4.6. İletken Polimer Kaplı PLLA Kompozit Filmlerin Direnç Ölçümleri.....	117

## SİMGELER VE KISALTMALAR

### Simgeler

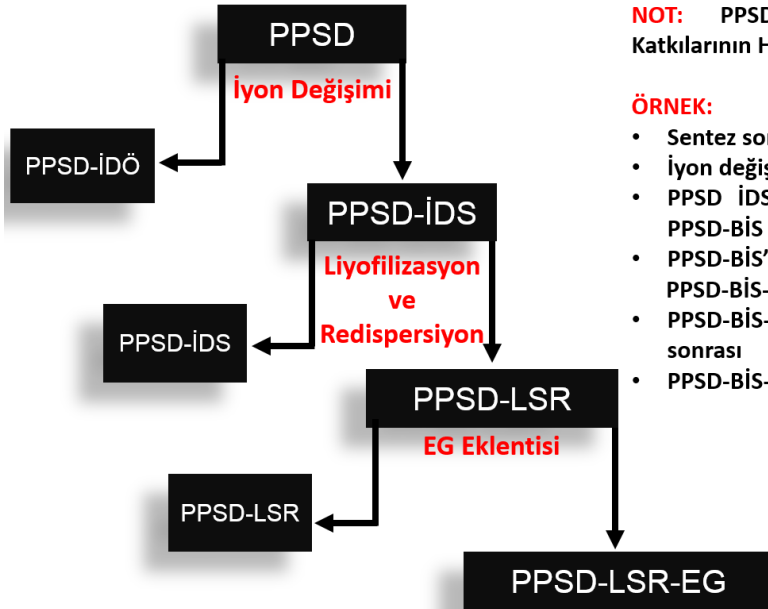
nm	Nanometre
mm	Milimetre
$\mu\text{m}$	Mikrometre
$\mu\text{L}$	Mikrolitre
mL	Mililitre
ppm	Milyon Başına Birim
$^{\circ}\text{C}$	Derece Celsius
mg	Miligram
gr	Gram
W	Watt
V	Volt
mV	Milivolt
%wt	Yüzdece Ağırlık
mbar	Milibar
rpm	Dakikadaki Devir Sayısı

## Kısaltmalar

MSS	Merkezi Sinir Sistemi
PerSS	Periferik Sinir Sistemi
ATP	Adenozin Trifosfat
EDOT	3,4- Etilendioksitiyofen
PSS	Polistiren Sülfonat
PEDOT:PSS	Poli (3,4- Etilendioksitiyofen) : Polistiren Sülfonat
PPSD	PEDOT:PSS Sulu Dispersiyonu
PPSD-İDÖ	İyon Değişimi Öncesi PEDOT:PSS Sulu Dispersiyonu
PPSD-İDS	İyon Değişimi Sonrası PEDOT:PSS Sulu Dispersiyonu
PPSD-LSR	Liyofilizasyon Sonrası Redisperse Edilmiş PEDOT:PSS Sulu Dispersiyonu
PEHE	PEDOT:Heparin Sulu Dispersiyonu
BİS	Bis (Triflorometan) Sülfonimid Lityum Tuzu
PPSD-BİS	Bis (Triflorometan) Sülfonimid Lityum Tuzu Katkılı PEDOT:PSS Sulu Dispersiyonu
PPSD-GLİ	Gliserol Katkılı PEDOT:PSS Sulu Dispersiyonu
PPSD-BİS-GLİ	Bis (Triflorometan) Sülfonimid Lityum Tuzu ve Gliserol Katkılı PEDOT:PSS Sulu Dispersiyonu
PDMS	Polidimetilsiloksan
LA	Laktik Asit
PLA	Polilaktik Asit)
PLLA	Poli (L-Laktik Asit)
PDLA	Poli (D-Laktik Asit)
PDLLA	Poli (D-L-Laktik Asit)
3B	3 Boyutlu

AA	Antibiyotik - Antimikotik
EG	Etilen Glikol

Olası karışıklıkları önlemek amacıyla, kısaltmalarla alakalı kısa bir not.



**NOT:** PPSD Sentezi Sonrası Kimyasal Katkılarının Hepsini PPSD-İDS'ye yapılmıştır.

**ÖRNEK:**

- Sentez sonrası PPSD
- İyon değişimi sonrası PPSD-İDS
- PPSD İDS eldesi sonrası BİS eklentisi ile PPSD-BİS
- PPSD-BİS'in liyofilize edilmesi sonrası PPSD-BİS-LSR
- PPSD-BİS-LSR'ye Etilen Glikol eklenmesi sonrası
- PPSD-BİS-LSR-EG halini almıştır.

# 1. GİRİŞ

Organların ve onları meydana getiren dokuların, çeşitli bozukluklar veya meydana gelen hasarlar karşısında, doku rejenerasyon yeteneği büyük öneme sahiptir. Özellikle sinir dokusunun sınırlı rejenerasyon kapasitesine sahip olması sebebiyle, insan vücudunun yaşadığı fonksiyonellik kaybı, günümüzde büyük bir sorun teşkil etmektedir. Nörolojik bozukluklar ve yaralanmalar, vücudun her yerini deyim yerindeyse bir ağ gibi sararak tüm sistemin kontrolünü ve bilgi akışını sağlayan sinir sisteminin görevini yerine getirememesine ya da getirse dahi çeşitli aksaklıkların meydana gelmesine sebep olarak yaşam standartlarını önemli derecede olumsuz etkilemektedir.

Küresel olarak her yıl milyonlarca insan ev, iş ve trafik kazaları, terör, savaşlar, doğal afetler nedeniyle periferik sinir yaralanmalarına maruz kalmaktadır. Bu yaralanmalar sonucu, sinir hücrelerinin belirli bir rejenerasyon yeteneği olmasına rağmen travma ve hasarlardan sonra hücresel iyileşme her zaman sağlanamamakta, sağlandığı durumlarda ise rejenerasyon süreci oldukça yavaş ilerlemektedir. Ayrıca uzun süren bu iyileşme sürecinin tamamlanmasıyla, hücresel fonksiyonlarda kayıp gerçekleşebilmekte, fizyoterapi ve rehabilitasyon ile bu kayıp belirli bir derecede geri kazanılmasına rağmen, hasar öncesi fonksiyonellik her zaman tam anlamıyla geri kazanılmayabilmektedir.

Periferik sinir dokusu yaralanmaları tedavilerinde, doku rejenerasyonunun desteklenerek geliştirilmesi, hızlandırılması ve etkinlik kazandırılması adına kök hücre, biyomalzeme, membran, allograft temelli çalışmalar ile doğal, sentetik ve farklı malzemelerin kombinasyonlarını içeren sistemler üzerinde yoğunlaşmıştır.

Doku mühendisliği, hasarlı dokuları iyileştirmek veya onarımına katkıda bulunmak için biyoyumlu malzemeleri, hücresel yapılar ve prosesler temel alınacak şekilde kullanmakta ve doku rejenerasyonunda önemli bir yer tutmaktadır. Doku ve organlar biyokimyasal, biyoelektriksel, mekanik, yapısal faktörler gibi temel özellikler ışığında gelişim göstermektedir. Bu özelliklerden biyoelektriksel uyarım ve sinir sistemi üzerinden ileri ve geri bilgi akışının önemi, günümüzde değerli bir yere sahip olan sinir doku mühendisliğinin odaklandığı alanlardandır. Doku mühendisliği, sinir doku iskeleleri vasıtası ile hasar görmüş sinir dokusunun rejenerasyonunun desteklenmesi için biyoyumlu, esnek ve

iletken polimer filmlerin kullanılarak sinir dokusunun kaybolan işlevini verimli bir şekilde geri kazandırmak için geniş bir araştırma sahasına sahiptir.

İletken polimerler, sinir sistemi aktivitelerinin devamlılığını ve bunların tedavilerini, özel olarak tasarlanmış malzemeler üzerinden sağlamayı hedeflemektedir. Biyoelektronik alanında iletken polimerler büyük önem taşımaktadır. İletken polimerler iyonlaşma potansiyelleri ve yüksek elektron afiniteleri gibi elektriksel özelliklere sahiptirler. Bu malzemeler, iyonik sinyalleri elektrik sinyallerine dönüştürebilme açısından umut vaat etmektedir. Yumuşak yapıda olmaları, başka polimerlerle birleştirilme yetenekleri, yük aktarım kapasiteleri ve biyokimyasal bileşimleri, canlı dokularda ve hücrelerde kullanılmalarına olanak sağlamaktadır.

Bu yüksek lisans tezinin amacı, periferik sinir yaralanmalarında gerçekleşen sinir kopukluğu tedavisinde iki sinir ucunun birleştirilmesi suretiyle hem nöromodülasyonu tetiklemek hem de sinir dokusu iyileşmesine destek olmak hipotezinden yola çıkılmıştır. Poli (3,4-etilen dioksitiyofen):Poli(stiren sülfonat) (PEDOT:PSS) ve Poli (3,4-etilen dioksitiyofen):Heparin (PEHE) sulu dispersiyonları sentezlenmiş ve Gliserol ve Bis(triflorometan) sülfonimid lityum tuzu katkıları eklenmiştir. Yalıtkan PDMS ve PLLA filmlerinin dökülerek elde edilmesi için elektronik tasarım içeren PETG kalıp 3D yazıcı ile basılmıştır. Elektronik kanalları kaplamak amacıyla, sentezlenen sulu dispersiyonlar, yalıtkan film kanallarına dip coating yöntemi ile kaplanmış ve spin-coating ile ince film kaplamalar elde edilmiştir. Böylece iletken ve esnek kompozit filmler üretilerek, farklı kompozisyonlara sahip dispersiyonların ve onlardan elde edilen filmlerin karakterizasyonlarının yapılarak fiziki, kimyasal, mekanik özelliklerinin ve in vitro hücre davranışları incelenmiştir.

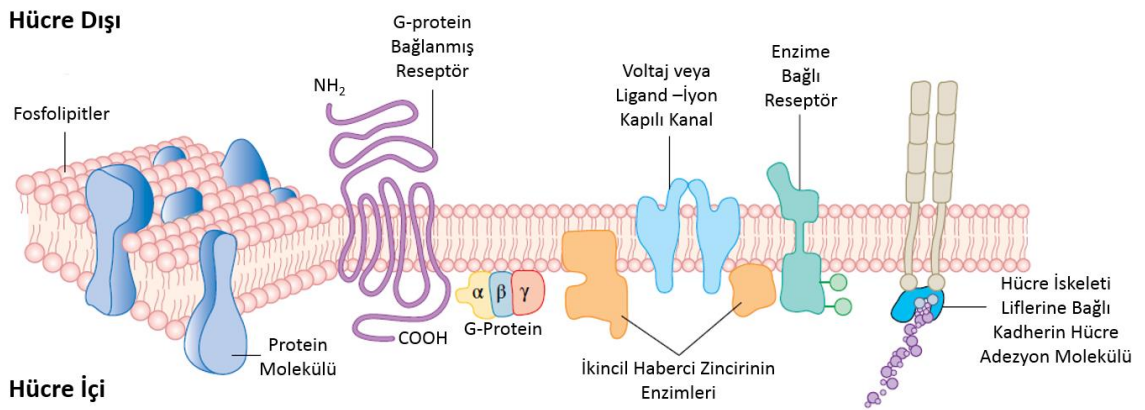
PEDOT:PSS'nin iyon (anyon ve katyon) değişim işlemi için denenen yöntem literatürde özgün bir değere sahiptir. Ayrıca PEDOT:PSS'nin iyon değişim öncesi-sonrası ve tüm dispersiyonların liyofilize ve redisperse edilmesi ile karşılaştırmalı karakterizasyon çalışmalarıyla literatüre geniş kapsamlı katkı yapılmıştır. Farklı kimyasal katkıların, dispersiyon ve film formdaki polimer malzemelerin karakterizasyonları ile elektriksel ve kimyasal yapılarına etkileri hakkında yine literatüre katkı sağlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Sinir Sistemi

Homeostaz organizma fizyolojisinin negatif geri bildirimle mevcut dengesini koruyan bir kontrol mekanizmasıdır. Homeostazın, fizyolojik yapının devamlılığının sağlanması, işlevinin sürdürülmesi ve gerekli durumlarda değişikliğe uğraması için verimli, dinamik, nesiller arası ve zaman içerisinde devam eden bir mekanizma olduğu görülmektedir. Yaşamın başlangıcından mayoz ve mitoz ile birlikte üremenin meydana gelmesiyle ve sürekli değişen ortam koşullarına uyum sağlamayı içeren evrimsel adımlar içerisinde homeostaz, bir canlının ontogenetik ve filogenetik olarak gelişerek meydana gelen olumsuz koşullar ve değişkenlik gösteren süreçler karşısında hücre içi dengesini aktif olarak sağlamasıdır [1]. Bu durumun gerçekleşmesi iki farklı şekilde mümkündür. Bunlar biyokimyasal etkileşimler olan hormonlar ve biyoelektriksel etkileşimler olan sinirlerdir. Hormonlar, uyarım ve haberleşme için çok hızlı ve verimli olan sinirlere kıyasla çok daha yavaş kalmakta, bu durum da ani cevapların verilebilmesi açısından, sinir sisteminin gelişmesinin mecburiyetini ortaya koymaktadır.

Sinir dokusu, yaşamın başlangıcından yaklaşık 3,5 milyar yıl sonra evrimleşmiştir. Bu sürecin devamında nöronlar, giderek kompleks modeller oluşturmuş, dokularda uyarıcı ve engelleyici bağlantılar ile bir araya gelerek duyu bilgileri işleme, depolama ve kas-iskelet sistemini harekete geçirme gibi yeteneklerle sinir sistemini meydana getirmişlerdir [2].



Şekil 2.1. Nöral membran yapısı [3].

Sinir dokusu iki temel hücre tipinden oluşur. Bunlar nöronlar ve destekleyici hücrelerdir. Nöron veya sinir hücresi, sinir sisteminin işlevsel birimidir. Her nöron, hücre gövdesinden (soma, perikaryon), aksonlar ve dendritler denilen hücre gövdesinin iki karşıt taraflarında yer alan uzunlukları farklılık gösteren yapılardan oluşur [4], [5]. Sinir hücreleri, diğer hücrelerden uyarıları almak ve gerçekleştirdikleri prosesler ile sistemin diğer bölümlerine elektriksel uyarılar iletmek için uzmanlaşmıştır. Bazı nöronlar sistemin bir kısmından diğerine impuls göndermede yer alır. Bu nöronlar, entegre olmuş iletişim ağları sistemi halinde zincir benzeri bir şekilde düzenlenmiştir. Bilginin bir nörondan diğerine iletilmesini sağlayan nöronlar arasındaki özel temaslara da sinaps denir [5].

Sinir sistemi, merkezi sinir sistemi (MSS) ve periferik sinir sistemi (PerSS) olarak iki grup altında toplanır. MSS, kraniyal boşluktaki beyin ve omurga içerisinde bulunan omurilikten oluşur. Beyin, omurilik, optik-koku alma-işitsel fonksiyonları içeren MSS sinyalleri iletir, alır ve yorumlar. Ayrıca PerSS'yi uyarıcı elektriksel çıktılar ve komutlar sağlar. PerSS ise, MSS'den (efferent-motor sinirler) ve MSS'ye (afferent-duyusal sinirler) impulsları ileten kranial, spinal ve periferik sinirlerden, gangliyonlar ve özelleşmiş sinir uçları olarak adlandırılan MSS dışında kalan sinir hücresi gövdelerinin birleşiminden oluşur. Periferik sinirler kas dokusunu hareket ettirir, omuriliğe duyusal ve uyarıcı girdiler iletir [6],[7].

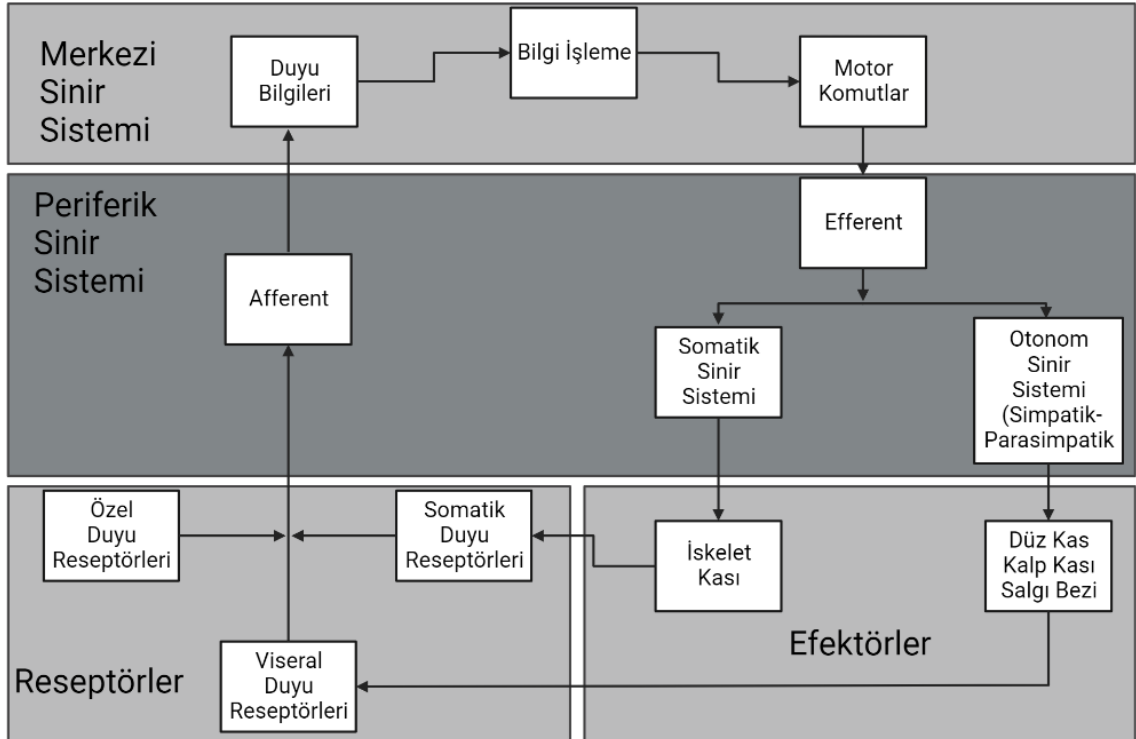
MSS, ilkel ektodermden gelişir. Basit bir epitelyal disk olan nöral plaka içi boş silindir şeklindeki nöral tüpe dönüşür. Bu süreç nörolasyon olarak bilinir. Bu işlem sırasında nöral plakanın özel bir bölümü olan nöral krest, nöral tüpten ve üzerini kaplayan ektodermden ayrılır. Daha sonra nöral krest, periferik ganglionların nöronlarını ve PerSS'nin diğer bileşenlerini meydana getirir. Nöral krest hücreleri nöral tüpten uzaklaşır ve PerSS'nin bileşenlerini (Schwann hücreleri, sempatik ve parasempatik sinir sistemi), adrenal medullayı, derinin melanositlerini, dişlerin odontoblastlarını ve nöroglial hücreleri oluşturur [7].

Histolojik olarak periferik sinirler, parankima ve stroma olmak üzere iki ana elementten oluşur. Parankima, aksonlar ve Schwann Hücreleri tarafından oluşturulan sinir liflerinden oluşurken, stroma üç özel bağ dokusu tabakasından oluşturulur [8]. Periferik sinirler, sinir lifi tipinin bileşimine bağlı olarak genellikle üç ana kategoriye ayrılır. Bunlar duyusal, motor ve duyusal-motor karışık



sinirlerdir. Birkaç istisna dışında (kraniyal sinir ve kraniyal sinirin mezensefalik kökü), duyuusal sinir lifleri, duyuusal ganglionlarda bulunan psödounipolar nöronlardan köklenir. Öte yandan, motor sinir lifleri, MSS'de bulunan somatik ve otonomik motor nöronlardan köklenir. Somatik motor sinirler doğrudan hedef iskelet kası liflerine ulaşırken, otonomik motor sinirler ikinci dereceden otonomik nöronun yer aldığı ve sonunda aksonu hedef iç organlara kadar ulaşan ortosempatik veya parasempatik ganglionda sinapslar oluşturur [9].

PerSS, reseptörler ile (direkt dış dünyadan ya da vücut içerisinden) aldığı veriyi afferent nöronlar (sensorik nöronlar) ile duyuusal verileri MSS'ye iletir. MSS bu duyuusal verileri internöranlar aracılığı ile değerlendirir ve gerekiyorsa alınan bilgiye karşılık cevap oluşturulur. Cevaplar, MSS tarafından somatik motor nöronlar (istem dahilinde olan – örneğin iskelet kasları) ya da visseral motor nöronlar (istem dışında olan – örneğin kalp kası, düz kaslar, salgı bezleri) üzerinden efferent sinirlerle gerekli bölgeye iletilir [7].



**Şekil 2.2.** Sinir sisteminde bilgi akışı.

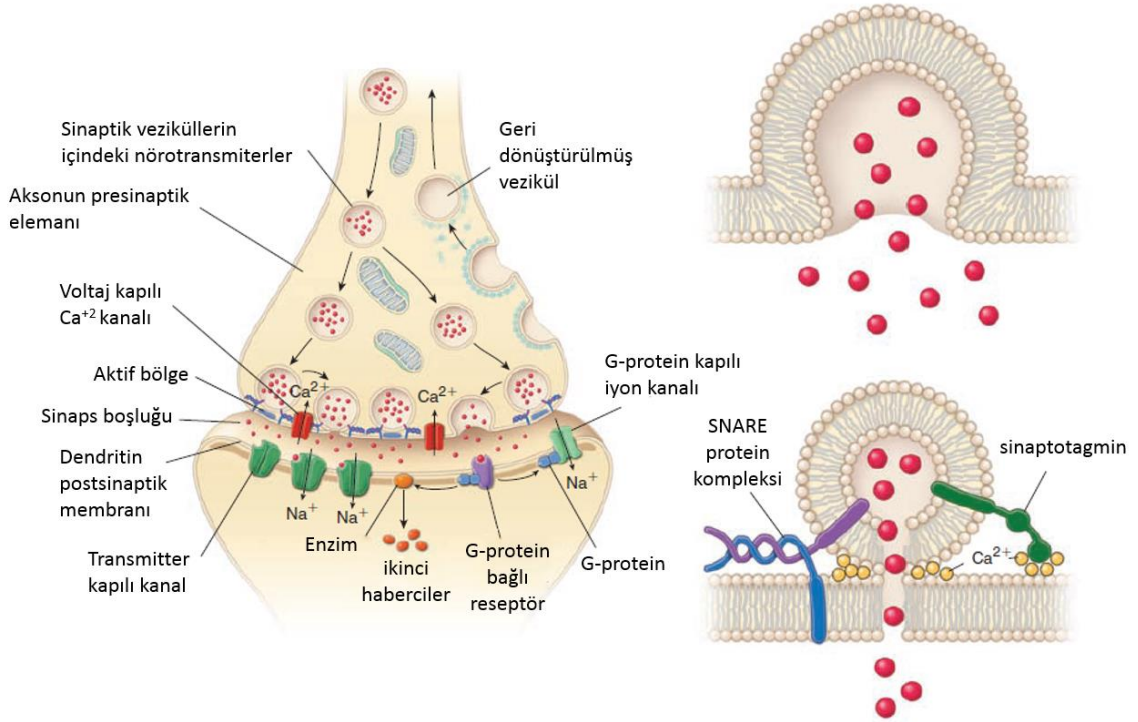
Sinir uyarımlarının iletimi, Efferent (MSS'den PerSS'ye) ve Afferent (PerSS'den MSS'ye) şekilde gerçekleşir.

Tüm hücrelerde, hücre zarını geçebilen ve geçemeyen yapılar bulunur. Geçebilen yapılar oksijen, karbondioksit, azot, küçük yüksüz polar moleküller; geçemeyen yapılar hücresel proteinler, ATP fosfatları, büyük organik moleküllerdir. Geçemeyen yapıların net yüküne bağlı olarak hücre içerisinde bir potansiyel fark oluşur. Her hücrede bu elektrik potansiyeli vardır ve her hücre elektronegatifdir ancak bu potansiyeli değiştirerek iletkenlik sağlayabilme yeteneğine sahip olan hücreler sadece sinir hücreleridir. Sinir hücreleri bu potansiyel değişikliği membranlarında iletebilirler [5], [10], [11].

Sinir hücrelerinin membranlarında büyüklük ve elektrik yüklerine göre, özel olarak belirli bir iyonun geçişine izin verilen kanallar mevcuttur. Bu kanallar protein yapıdadırlar ve hücre tarafından sentezlenirler. 4 çeşit kanal vardır. Bunlar  $K^+$  Kanalları (Resting), Voltaj Kapılı Kanallar (İyon spesifiktir), Ligand Kapılı Kanallar ve Sinyal Kapılı Kanallar. Bu kanallar dışında bir de  $Na^+/K^+$  pompası (Hücre içinden dışına  $Na^+$  atar, Hücre dışından içine  $K^+$  alır) vardır. Bu kanalların ve iyon pompasının meydana getirdiği işlemler sonrası depolarizasyon ve repolarizasyon oluşturulur. Bu polarizasyon işlemleri sonucunda da aksonun boyun bölgesinde aksiyon potansiyeli oluşturulmuş olur [5], [7].

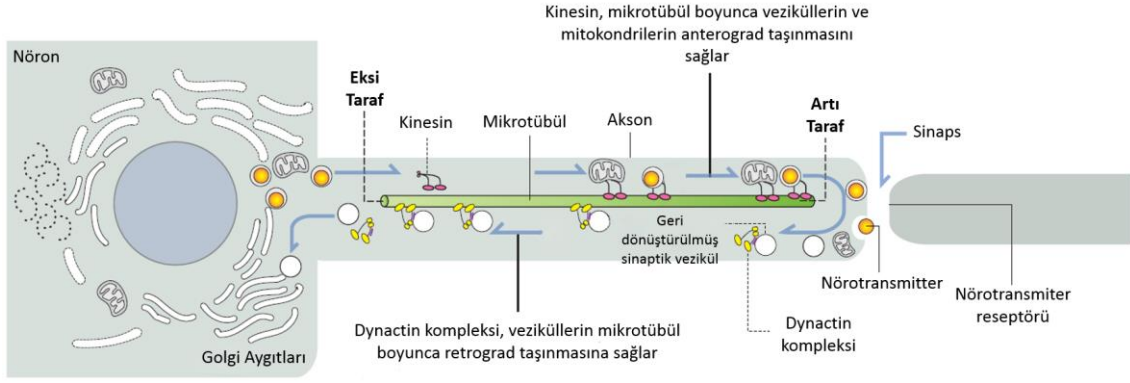
İki sinir hücresi arasındaki etkileşim elektriksel ve kimyasal geçiş olarak ikiye ayrılır. Elektriksel geçişte, hücreler birbirleriyle bağlantı bölgeleri içerirler. Bir hücredeki potansiyel değişim, diğer hücreye bu bağlantı bölgelerinden geçebilir ve böylece diğer hücre ile iletişim kurabilirler. Ancak oluşturulmuş olan aksiyon potansiyelinin diğer hücreye aktarılması kimyasal geçiş ile sağlanabilir. Bu geçiş sinapslar sayesinde gerçekleşir. Sinaps konumunda olan hücreler membranlarıyla birbirlerine yaklaşmıştır ancak temas etmezler. Aksiyon potansiyeli, üretildiği hücreden sinaps yapılan diğer hücrede değişiklikler meydana getirilmesini sağlar. Doğrudan iletim yerine potansiyelin yeniden üretimi söz konusu olduğu için elektriksel kayıp olmaz. Aksiyon potansiyeli presinaptik yumruya getirildiği zaman, o bölgedeki membran depolarize olur. Membran üzerindeki  $Ca^{+2}$  kanalları açılır ve içeri  $Ca^{+2}$  iyonları alınır.  $Ca^{+2}$  burada ikinci haberci sistemi olarak görev alır. Bu iyonlar da presinaptik nörotransmitter madde sentezinden sorumlu sinaptik veziküllerin, aktin filamentleri üzerinden

membran yüzeyine doğru yönelmesini aktifleştirir. Nörotransmitter madde sinaps boşluğuna salınır ve postsinaptik membrandaki  $\text{Na}^+$  kanallarına (Ligand Kapılı Kanal) bağlanır ve membrandaki kanalların açılarak postsinaptik nöron içerisine  $\text{Na}^+$  girmesini sağlar. Böylece bu sinir hücresinde de depolarizasyon ve repolarizasyon işlemleri gerçekleşir [5], [7], [11].



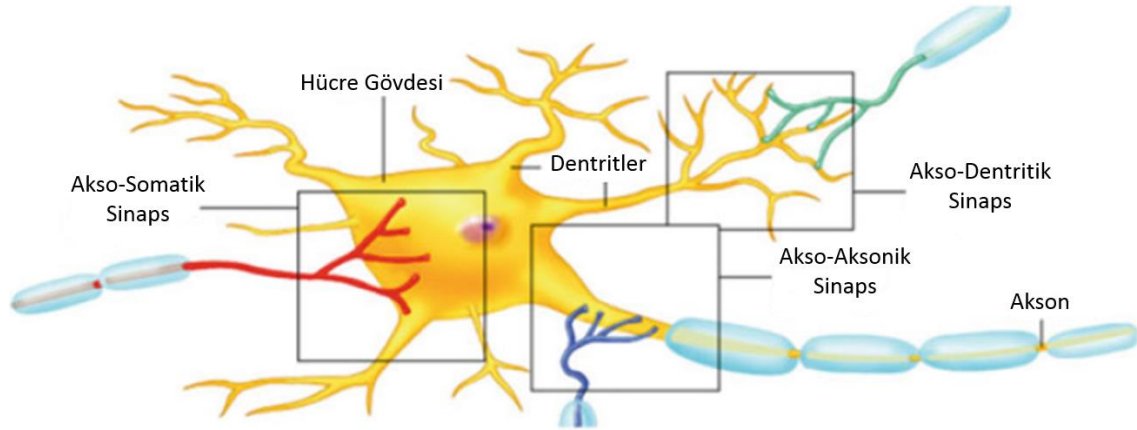
**Şekil 2.3.** Sinir hücreleri arası aksiyon potansiyelinin aktarımı [5].

Postsinaptik nöron, polarizasyon işlemlerinden sonra kendi oluşturduğu aksiyon potansiyelini (aslında postsinaptik nöronun presinaptik nörona dönüşmesi demektir) hücre içerisinde, uyarıyı ileticeği sinir hücresi ile yaptığı sinaps bölgesine taşıması gerekir. Bu potansiyelin de bir sonraki nöronu uyarmasıyla yeni bir aksiyon potansiyeli oluşturulması ve böylece girdinin ileticeği sinir hattı boyunca bu işlemlerin tekrarlanmasıyla sinir iletimi gerçekleşir [7], [12], [13].



**Şekil 2.4.** Akson içindeki aksiyon potansiyelinin oluşturulması [7].

Sinapslarda gerçekleşen kimyasal etkileşim, yüzeye bağlı bir olaydır ve presinaps ile postsinaps büyüklükleri birbirinden çok farklıysa postsinapsta uyarım sağlanamayabilir. Egizite sinapslardaki (Uyarıcı) ve İnhibe sinapslardaki summasyon (voltaj birikimi) miktarına göre aksiyon potansiyeli postsinapsta şekillenir, sinir hücresinde iletimi sağlar ve sinir sistemi boyunca bu olaylar tekrarlanarak iletinin hedef bölgeye ulaştırılması sağlanmış olur [5], [7], [11].



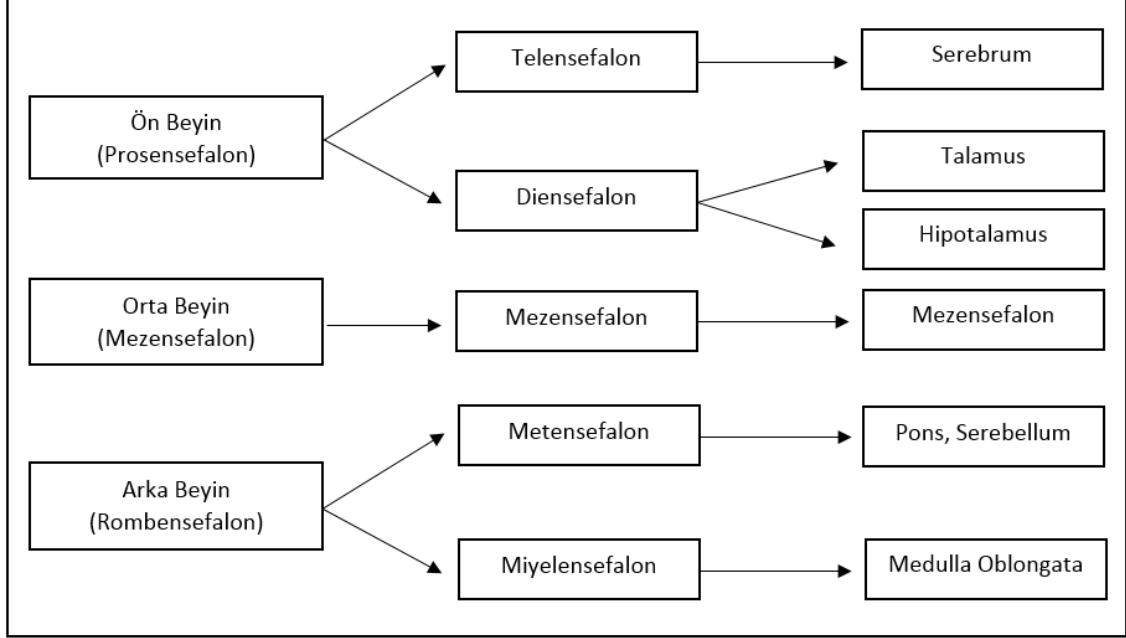
**Şekil 2.5.** Sinaps tipleri [11].

### 2.1.1. Merkezi Sinir Sistemi (MSS)

MSS, çeşitli embriyonik ve fonksiyonel bölümlere ayrılmıştır. Erken embriyonik MSS, enine alt bölümlerden (nöromerler) ve uzunlamasına alanlardan oluşur. Bu embriyonik alt bölümler, nöronların doğduğu ve farklı hücre gruplarında (beyin çekirdekleri ve katmanları) toplandığı histogenetik alanlardır. Bu agregaların farklı

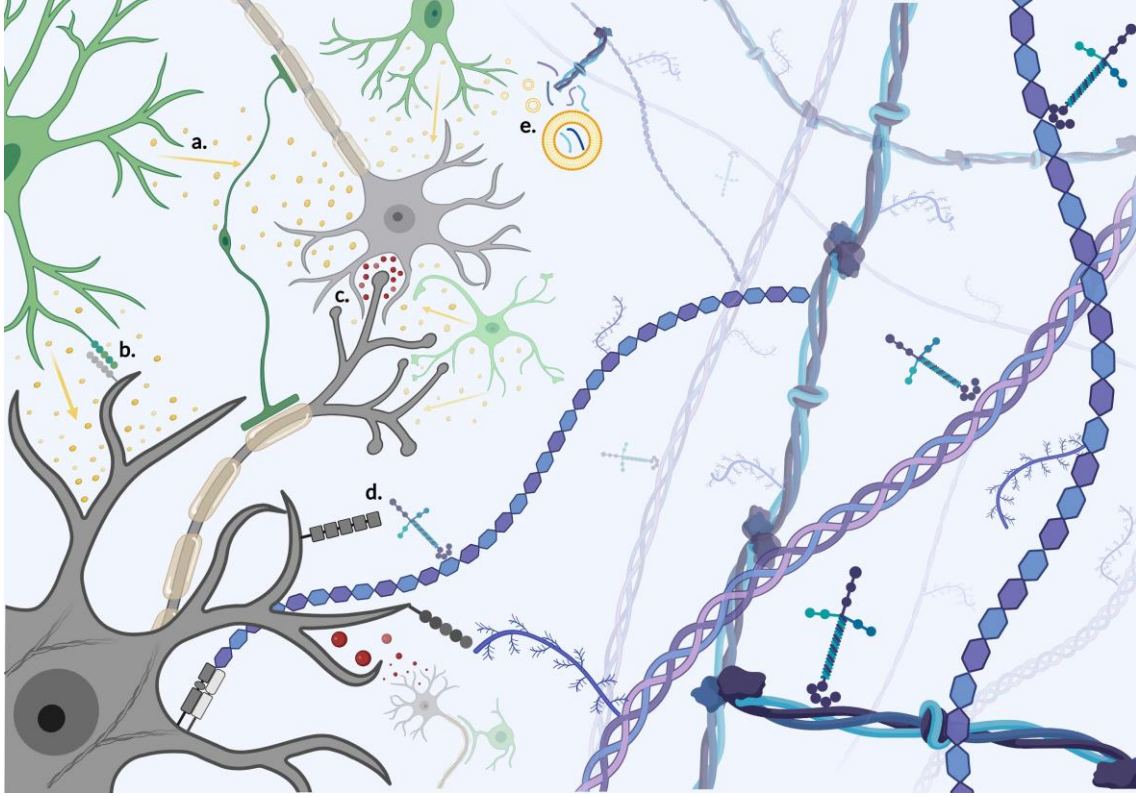
alt kümeleri, sinir lif yolları ve sinapslar tarafından seçici bir şekilde bağlanır ve MSS'deki fonksiyonel sistemlerin nöral iletim ağlarını oluşturur [14].

Beyin bölgelerinin embriyonik gelişimi 3 merkez üzerinden gerçekleşir.



**Şekil 2.6.** Beyin bölgelerinin embriyonik gelişimi.

Ayrıca MSS endotel hücreleri olgunlaştıktan sonra, nöral dokuyu kan bileşiminde oluşan değişikliklerden korumak adına, toksinleri uzaklaştırmak ve iyonik homeostazı sürdürmek için kan-beyin bariyerini oluşturur [15]. Kan-beyin bariyerini oluşturmak için endotel hücreleri, moleküllerin kandan nöral parankime dokular arası hareketini engelleyen tight junction'lar oluşturur. Ek olarak, endotel hücreleri, kan akışını düzenleyen, metabolik destek sağlayan ve beyin su homeostazını düzenleyen bazal membrana gömülü perisitlerin ve astrositlerin uçları ile etkileşime girer [16].



**Şekil 2.7.** Beyin mikro ortamı [17].

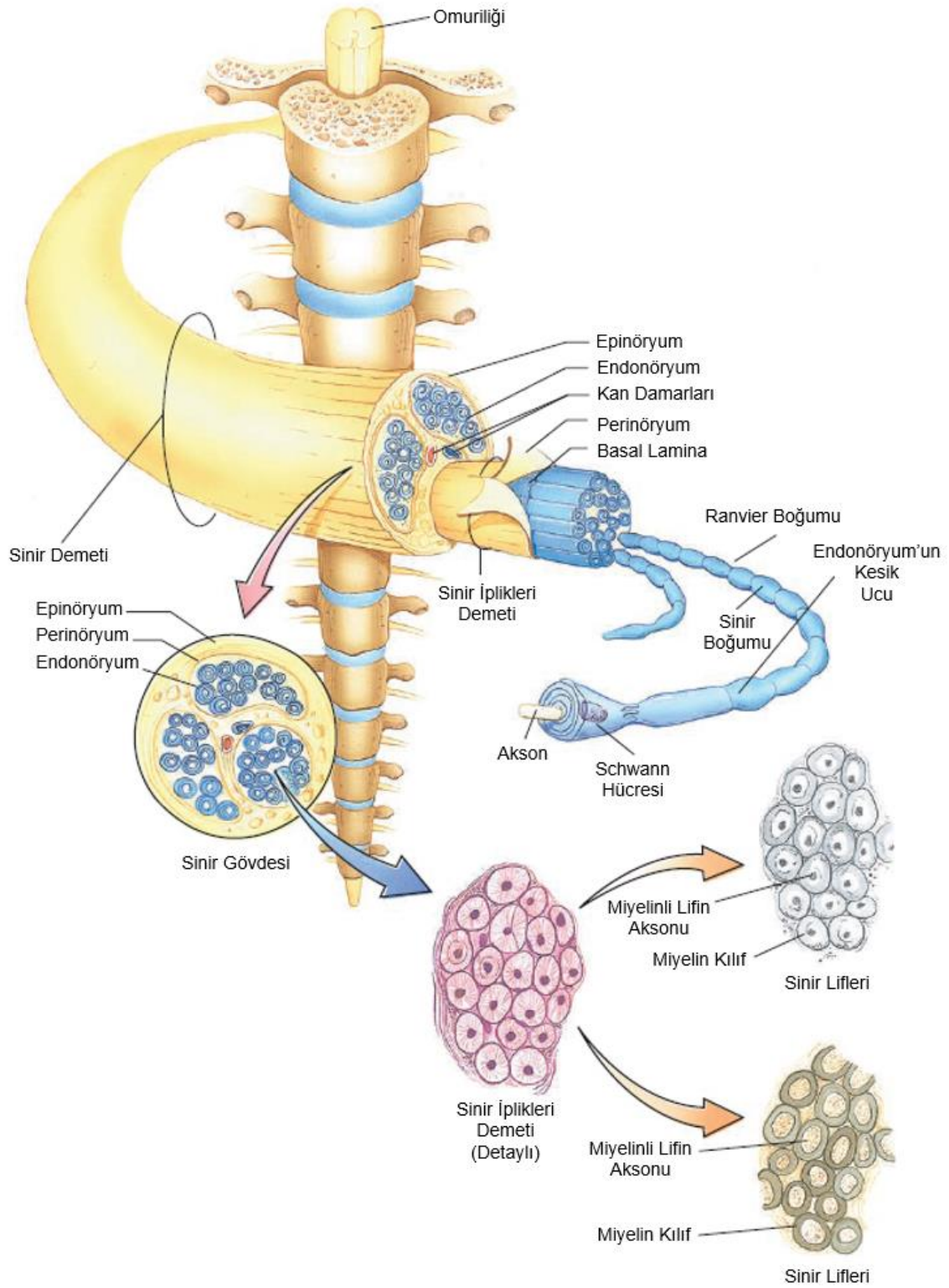
Karmaşık hücre-hücre ve hücre-matris etkileşimleri, doku yapımını tetikler. Nöral bazlı (gri) ve nöral bazlı olmayan (yeşil) hücreler arası etkileşim, burada miyelinleştirici oligodendrositler, astrositler ve mikroglia ile sınırlı olan heterojen hücreler arası etkileşimi göstermek için kullanılmıştır. (a) Çözünür moleküller (sarı) ile parakrin hücre sinyali. (b) Temasa bağlı hücre-hücre sinyali, tamamlayıcı ligandlar ve reseptörler aracılığıyla gerçekleşir. (c) Nöral sinyal etkileşimi, elektrik sinyallerinin miyelinli nöronlar içinde yayılması ve sinapslar boyunca nörotransmitter salınımı yoluyla gerçekleşir. Dinamik hücre-matris etkileşimleri, doğası gereği hem biyokimyasal hem de biyofiziksel çok ölçekli hiyerarşik özelliklere sahip dokuya özgü bir mikro ortam üretir. (d) Doğrudan hücre-matris etkileşimi, hücre içi sinyal kaskadlarının indüklenmesine yol açan biyokimyasal ve mekanik uyaran-reseptör etkileşimi yoluyla hücre davranışını modüle eder, matris proteinlerinin mekanosensinji, genellikle biyofiziksel göçü aktifleştirmek adına hücrenin iç iskeletine etki eder [17].

MSS, beyin ve omurilikten oluşur. PerSS'den sinyalleri alma, işleme ve cevap verme işlemlerini gerçekleştirir. Dış ortamdan uzaklaştırılmış şekilde kafatası ve

omurlar içerisinde korunur durumdadır. Bir insanda, 5 sakrum ve 4 koksiks kemiği doğumdan sonra kaynaşmaya başlar ve yetişkin insanlarda ikisi de birer bütün kemik haline gelir. Bu nedenle insan omurgası 26 adet kemikten oluşmaktadır. Bunlar 24 adet omur (7 adet servikal, 12 adet torasik ve 5 adet lumbar), sakrum ve koksiks kemikleridir. Omurlar arasında omuriliği vardır. PerSS ile iletişimin devamlılığı adına, omurların iki yanında sinirlerin geçeceği boşluklar bulunur. Böylece sinir hücrelerinin aksonları bu boşluktan içeri girer ve omurilik boyunca, yukarı ve aşağı iletimler sağlanır [18].

### **2.1.2. Periferik Sinir Sistemi (PerSS)**

Biyoelektrik, canlı organizmalar tarafından üretilen elektriksel potansiyelleri ve akımları ifade eder. Bu elektriksel potansiyeller ve akımlar, erken dönem embriyogenez sırasında doku modellenmesinde, yara iyileşmesinde ve vücuttaki sinyalleşmede rol oynar. Biyoelektrik, nöronlar boyunca potansiyel farkın bazı olayları gerçekleştirmesine, voltaj kapılı kanalların açılıp kapanmasına, sinapslarda salınan hücre dışı veziküllere ve önemli sinyalleri iletmek için insan vücudu boyunca hareket eden elektriksel impulslara yol açan sinir iletimi olarak tanımlanabilir [19]. PerSS, bu elektriksel impulslar sayesinde gerçekleştirilen iskelet kası hareketi, çevreden gelen duyuşal geribildirimlerin iletimi ve çok sayıda otonomik fonksiyonu yönetmekten sorumludur [3].



**Şekil 2.8.** Periferik sinirler [4].

Periferik sinirler, akson ve dendrit demetlerinden oluşmuşlardır. Her sinir bir epinöryum ile çevrilidir. Epinöryum tabakası, gevşek bağ dokusundan



oluşmaktadır ve sinirin beslenmesinden sorumlu kan damarlarını içeren en dış tabakadır. Akson ve dendrit demetleri (fasiküller), birbirleriyle bloklayıcı bağlantılar oluşturan epitel hücre tabakası (perinöryum) ile çevrilidir. Perinöryum iç ve dış taraflardan bazal laminalar ile bağ dokusu elemanlarından izole edilmiş haldedir. Sinirdeki her fasikülü çevreler. Düz perinöral hücrelerin iç katmanlarından ve çeşitli yönlerde demetler halinde oluşturulmuş bir dış kolajen lif katmanından meydana gelir. Sinirin gerilme altında direnç göstermesine destek olur, bir difüzyon bariyeri gibi davranır ve endonöral sıvı basıncının korunmasında görev alır. Her bir akson ve dendrit, koruyucu bir Schwann hücresi tarafından yalıtım sağlama ve koruma amacıyla kuşatılmıştır ve Schwann hücresi, kendi bazal laminası ve endonöryumu oluşturan ince retiküler liflerden oluşan bir ağ ile çevrilidir. Endonöryum fibroblastlar, kollajen, retiküler lifler ve hücre dışı matristen oluşur. Endonöryumun kolajen lifleri, endonöral tübüllerin duvarlarını oluşturmak için her sinir lifinin etrafına sarılır. Bu tübüllerin içinde, aksonlara ya miyelin tabaka ya da sadece aksonları çevreleyen Schwann hücreleri eşlik eder [4], [20].

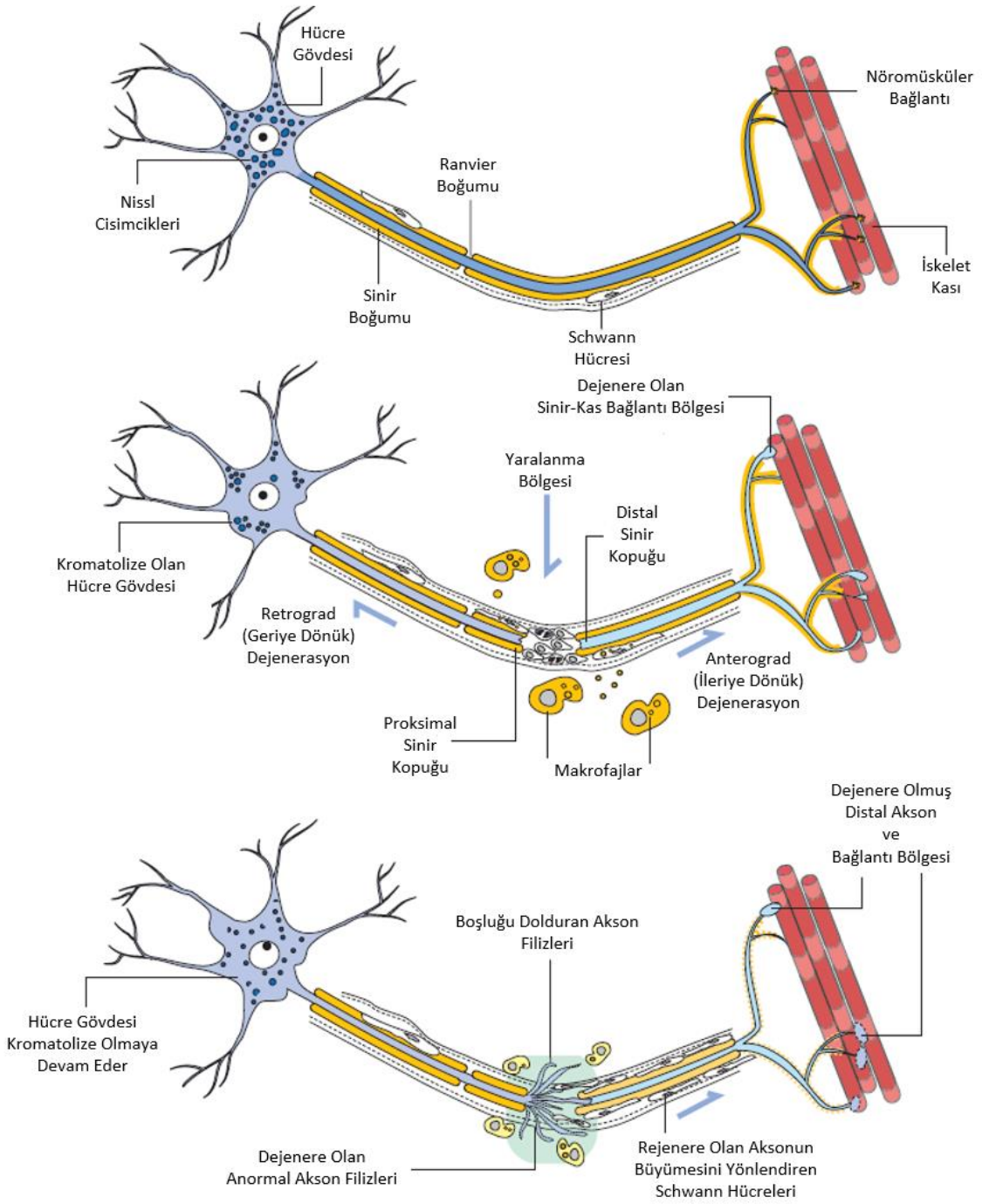
PerSS, beyin ve omurilik dışındaki tüm nöral elemanları içerir. Periferik sinirler kranial ve spinal (omurilik) sinirlerden meydana gelmiştir [7]. Kranial sinirler, omurgadan değil direkt beyinden çıkar ve hem afferent sinirleri hem de efferent sinirleri içerir. Afferent kranial sinir aksonlarının vücudun iç dengesi, tat, görme, dokunma, koku alma, işitme ve denge duyu bilgilerini toplayarak beyne iletme görevleri vardır. Efferent kranial sinirler aksonlarının ise kasları (düz kaslar, iskelet kasları ve kardiyak kası) ve bezleri (doğrudan veya postganglionik) düzenleme görevleri vardır. Kranial sinirler, kafatasından doğrudan beyne kadar ilerler, ki bu fizyolojik durumları da omurilikten geçen diğer periferik sinirlere kıyaslandığında, kranial sinirleri nöromodülasyon için kritik bir konuma yerleştirmektedir [21]. Omuriliğinden çıkan ve vücuda yayılan sinirlere ise spinal sinirler denir. Spinal sinirler servikal, torasik, lumbal, sakral ve koksigeal olarak kategorize edilebilirler. Servikal sinirler boyun, omuzlar, kollardan, torasik sinirler göğüs ve karından, lumbal sinirler kalça ve bacaklardan, sakral sinirler genital organlardan duyu girdileri alırlar ve buradaki kasları ve salgı bezlerini kontrol ederler [22].

### 2.1.3. Periferik Sinir Yaralanmaları

Periferik sinirler, trafik ve inşaat kazaları, doğal afetler, savaşlar sırasında gerçekleşen yaralanmalar, cerrahi operasyonlar sonrası yan etkiler gibi fiziksel yaralanmalara sıklıkla maruz kalır. Periferik sinir yaralanmaları, küresel olarak yaygın klinik bir problemdir ve her yıl dünya çapında milyonlarca insanı etkiler. Ciddi sinir defektlerine neden olan bu yaralanmalar, hastalarda ömür boyu sakatlıklara yol açabildiği gibi, yaşam kalitesinin düşmesine ve çok büyük sosyoekonomik ve psikolojik sorunlara neden olur [23], [24], [25].

PerSS'nin rejenerasyon (yenilenme) kapasitesi, karmaşık işlemlerin gerçekleşmesine bağlı olduğu için genellikle sınırlıdır ve yavaş ilerleyen, zamana bağlı bir süreçtir. Bundan dolayı, yaralanma veya travma sonrası hastalar sıklıkla duysal veya motor fonksiyon kaybı yaşayabilir ve nöropatik ağrılar çekebilir [26].

Yenilenme, yaralanmanın gerçekleşmesinden hemen sonra başlar ve üç aşamadan oluşur. Başlangıç fazı 1 ila 5 gün arası sürer, distal ve proksimal sinir uçlarındaki akson ve miyelin kılıfın dejenerasyonunu hedefler. Yaralanması gerçekleşen nöronların çekirdeği, hücre gövdesi içinde pozisyon değiştirir ve çekirdekçiğin belirginliği artar; akson filizlenmesinde kritik öneme sahip olan proteinlerin üretimindeki artışla hücre nöral biyokimyası ve işlevi değişmeye başlar. Ara faz sırasında (5 günden haftalara kadar), makrofajlar yaralı bölgeye sızar, hücresel ve doku kalıntılarının bölgeden uzaklaştırılmasına katkıda bulunur. Schwann hücreleri proksimal sinir kopuğu tarafındaki aksonlar ile temasın kesilmesinden dolayı prolifer olmaya ve proksimal kütükler de akson filizlerini büyötmeye başlar. Yeni üretilen Schwann hücreleri, sinir yaralanmasından sonra arta kalan Schwann hücreleriyle birlikte belirli bir dizilişle sahip tüp şeklinde Bungner bantları distal sinir kopuğunda oluşturulur. Bu şekilde, filizlenen aksonların büyüme konileri, Bungner bantlarını, rejenere olurken bir substrat olarak kullanır. Yenilenme sürecinin son aşamasında (haftalardan aylara kadar), filizlenen aksonların büyüme konisi Bungner bantları içinde 1-3 mm/gün oranında genişleyerek tam akson yenilenmesi ve fonksiyonel iyileşme sağlamaya çalışır [25].



**Şekil 2.9.** Periferik sinir yaralanmasının şematik gösterimi [7].

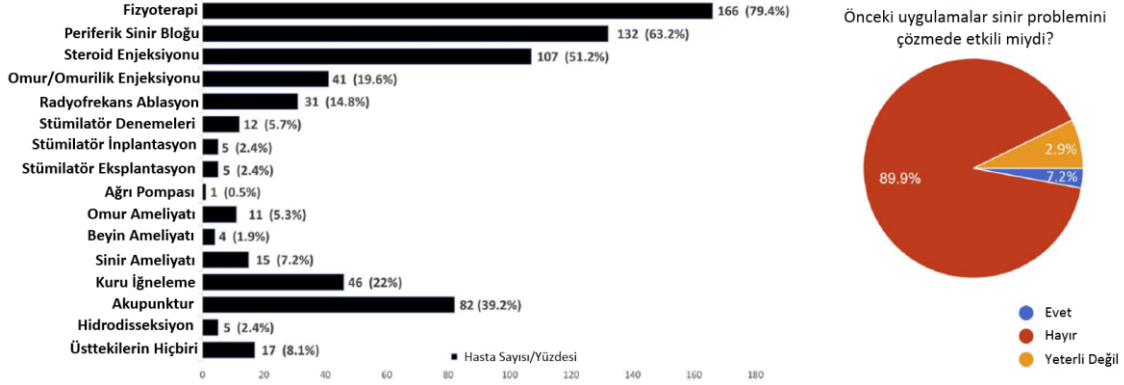
Yaralanma sonrası sinir lifi zarar görür. Schwann hücreleri mitotik bölünmeye uğrar, proksimal ve distal aksonal sinir kopuklukları (güdük) arasındaki boşluğu doldurur. Schwann hücreleri miyelin fagosite eder. Miyelin damlacıkları Schwann hücrelerinden ekstrüde edilir ve daha sonra doku makrofajları tarafından fagosite edilir. Akson uçlarının kromatolizi ve dejenerasyonu görülür. Aksonun distal ve proksimal segmentleri dejenere olur (anterograd ve retrograd dejenerasyon).

Proksimal aksonal güdük, Schwann hücreleri arasında ilerleyen çok sayıda filiz oluşturur. Bir filizler distale doğru büyümeye çalışır (günde ~1.5 mm). Kalan filizler dejenerer olur. Rejenerasyon süreci zaman içerisinde ilerler ancak endonöryumun yokluğu ve oligodendrositlerin proliferasyonunun olmaması nedeniyle, hasar boyutu büyükse rejenerasyon sekteye uğrayarak durabilir ve rejenerasyon tamamlanamayabilir [7].

#### **2.1.4. Periferik Sinir Yaralanmalarında Tedavi Yaklaşımları**

Dünya çapında yılda 5 milyondan fazla periferik sinir yaralanması vakası meydana gelmektedir ve bu vakaların 300.000'i sadece Avrupa'dadır. ABD'de aktif olarak 20 milyondan fazla Amerikalı tüm sinir yaralanma problemleri için toplamda 150 milyar doları aşan maliyetler ortaya çıkarmışken yılda 500.000 cerrahi işlem gerçekleştirilmekte ve yalnızca periferik sinir onarımı için her yıl 1,5 milyar dolarlık bir pazar meydana gelmektedir [27], [28].

Sinir yaralanmalı hasta grubunun, sinir yaralanması semptomları nedeniyle yılda doğrudan maliyetlerde büyük bir değişiklik bildirdiği ve harcama üst sınırının çok yüksek olduğu (birkaç vakada >100.000 dolar) bulunmuştur. Hastaların %31,3'ünün yılda 3000-10,000 dolar arasında harcama yaptığı ve %15,1'inin yılda 10,000 doların üzerinde harcama yaptıkları belirlenmiştir. Veriler, hasta başına veya sinir yaralanması türüne göre kesin sayıları vermese de hastalar tarafından bildirilen maliyetlerin aralığı, kişisel mali yük hakkında bir fikir verebilmektedir. Hastaların toplam %71,3'ünün ameliyat için değerlendirmeden önce 4 veya daha fazla uzmana muayene olduğu ve %29,2'sinin 7'den fazla uzmana başvurduğu belirlenmiştir. Buna ek olarak, doğrudan maliyetler dışında dolaylı maliyetler de önem arz etmektedir. Sinir yaralanması nedeniyle iş veya okul gibi gündelik hayatta kaybedilen zaman hesaplanarak dolaylı maliyetler ölçüldüğünde, hastaların küçük bir kısmının (%17,5) işe veya okula kesintisiz olarak devam edebildiği bulunmuştur. Bu veriler göz önüne alındığında yaralanmalara bağlı olarak önemli bir üretkenlik kaybı ortaya çıkmaktadır. Kullanılan ilaç giderleri, doğrudan ve dolaylı maliyetler düşünüldüğünde periferik sinir yaralanmalarının topluma yüklediği mali sorumluluğun çok ciddi boyutlarda olduğu anlaşılmaktadır [29].



**Şekil 2.10.** İstatistiki bir literatür araştırmasında, yapılacak olan sinir cerrahisi öncesi, hastalara daha önceden yapılan müdahalelerin değerlendirilmesi [29].

Sinir dokusu yaralanmaları, doku hasarına, doku hasarının boyutuna ve yaralanmanın şiddetine göre sınıflandırılır. Nöropraksi, 1. tip olarak adlandırılır ve en hafif sinir yaralanmasıdır. Sadece miyelinde meydana gelmiş iyileşebilen değişiklikleri ve sinir iletiminde görev alan iyon kanallarının aktivitelerinin değişmesi etkilerini ve hasarlarını içerir. 2. tip sinir yaralanması ise Aksonotmezis olarak adlandırılır ve sinir hücresinin akson yapısının ve işlevinin bozulması durumunu temsil etmektedir. Distal güdükteki kesintiye uğramış aksonların, yenilenen sinir liflerinin ilerlemesinden önce Wallerian dejenerasyon süreciyle temizlenmesi gerekir. Nörotomesis 3. tip sinir yaralanmasıdır ve sinir yaralanmalarının en şiddetlisidir. Sinir gövde bütünlüğünün ve aradaki bağlantının tamamen kopmasını içerir. Doku iyileşmesi, cerrahi bir müdahale gerçekleştirilmeden imkansız kabul edilmektedir. Yaralanma sonrasında sinir lifi hizalanmasının doğru bir şekilde sağlanması gerekmekte, aksi takdirde dokuda fonksiyonel kayıplar meydana gelebilmektedir. Optimum doku tedavisi için mikrocerrahi müdahalelerine ihtiyaç vardır [30].

PerSS yaralanmalarında kullanılacak olan sinir doku mühendisliği malzemelerinin özellikleri şöyle sıralanabilir: Geçirgenlik, nörotrofik büyüme faktörlerinin difüzyonuna destek olma, çeşitli gerilme kuvvetleri uygulandığında malzeme bütünlüğünü korumaya yetecek kadar esneklik, kademeli ve ayarlanabilir biyobozunurluk ve ozmotik kanal basıncında rejenere olan aksonların sıkışmasını önleyen veya lümen tıkanıklığının önüne geçmek için

düşük şişme davranışı gösteriyor olmak. Ayrıca optimum özelliklere sahip malzeme bunlara ek olarak fiziksel yapısını korurken kolay manipüle edilebilir, dikilebilir ve steril edilebilir olmalıdır. Sinir yapısının çoğu açıdan biyomimetiği, sinir doku iskelelerinde çok önemlidir. Araştırmalar arasında gerekli fiziksel ve mekanik özelliklere sahip nörotrofik faktörler, biyo-elektriksel iletken malzemeler, kök veya Schwann hücreleri ve hücre dışı matris protein temelli yapılar ve doku iskelelerinin kontrollü iletimini içeren malzemeler bulunmaktadır [31], [32].

<b>Ameliyatsız Tedaviler</b>	<b>Yöntemler</b>	<b>Avantajları</b>	<b>Dezavantajları</b>
	Elektrik Uyarımı	Düşük Frekanslı Elektrik Stimülasyonunun Sinir Rejenerasyonu Üzerinde Olumlu Bir Etkisi Olduğu Söylenmektedir	Daha Yüksek Frekans Sinir İyileşmesini Kötüleştirir Diğer Çevre Dokular Üzerindeki Yan Etkileri Bilinmiyor
	Steroidlerle Elektrik Uyarımı	Daha Hızlı Sinir Rejenerasyonu	Steroidlerin Yan Etkileri
	Manyetik Uyarım	Ameliyat Gerektirmemektedir	Bildirilen Çok Az Çalışma Mevcuttur
	Lazer Fototerapi	Ameliyat Gerektirmemektedir	Lazer Işınlannın Sağlıklı Dokular Üzerinde Yan Etkileri Mevcuttur
	Nörotrofinler	Nörotrofinin Diğer Büyüme Faktörleri Sinir Rejenerasyonunu Hızlandırır	Sinir Ototroflerine Kıyasla Düşük Performanslıdır
<b>Ameliyatlı Tedaviler</b>	<b>Yöntemler</b>	<b>Avantajları</b>	<b>Dezavantajları</b>
	Nörorafik Yöntemler	Daha Basit Cerrahi Yöntemler	Sinir Uçlarında Gerginliğe Neden Olur Sadece Kısa Sinir Boşluğu Yaralanması İçin Uygundur
	Fibrin Yapıştırıcılar	Sütsüz Sinir Onarımı Sinir Uçlarında Daha Az Gerginliğe Neden Olur Nispeten Basit Prosedür	Yalnızca Hayvan Çalışmaları Rapor Edilmiş ve Henüz Hiçbir İnsan Denemesi Bildirilmemiştir Sadece Kısa Sinir Boşluğu Yaralanması İçin Uygundur
	Sinir Allogreftleri	Sınırsız Tedarik Donör Saha Morbiditesinden Kaçınma Sadece Geçici Bir Bağışıklık Bastırma Gerekir	Donör Bölgesi Morbiditesi Gelişebilir Donör-Host Uyumsuzluğu Gelişebilir Konak Bağışıklık Yanıtı Verebilir
	Sinir Nakli	Brakial Pleksus Yaralanmaları İçin Köklü Prosedür Allogreftlerden Daha İyi Performans Daha Az İmmünolojik Problem	Donör Bölgesi Morbiditesi Duyusal Kayıp Oluşabilir Ortak Kasılma Gerçekleşebilir
	Sinir Ototrofleri	PerSS Yaralanmaları Tedavisinde Altın Standart Daha Az İmmünolojik Problem	Donör Bölgesi Morbiditesi Duyusal Kayıp Gerçekleşebilir Sınırlı Tedarik
	Nöral Kılavuz Kondütleri	Sınırsız Tedarik Potansiyeli Daha Az İmmünolojik Problem Donör Saha Morbiditesi Yok Mekanik, Biyolojik ve Biyokimyasal İpuçları Dahil Edilebilir	Ototroflere Karşı Performansı Henüz Kanıtlanmamıştır

**Çizelge 2.1.** PerSS yaralanmalarında güncel tedavi yöntemleri ve avantaj-dezavantajları [33].

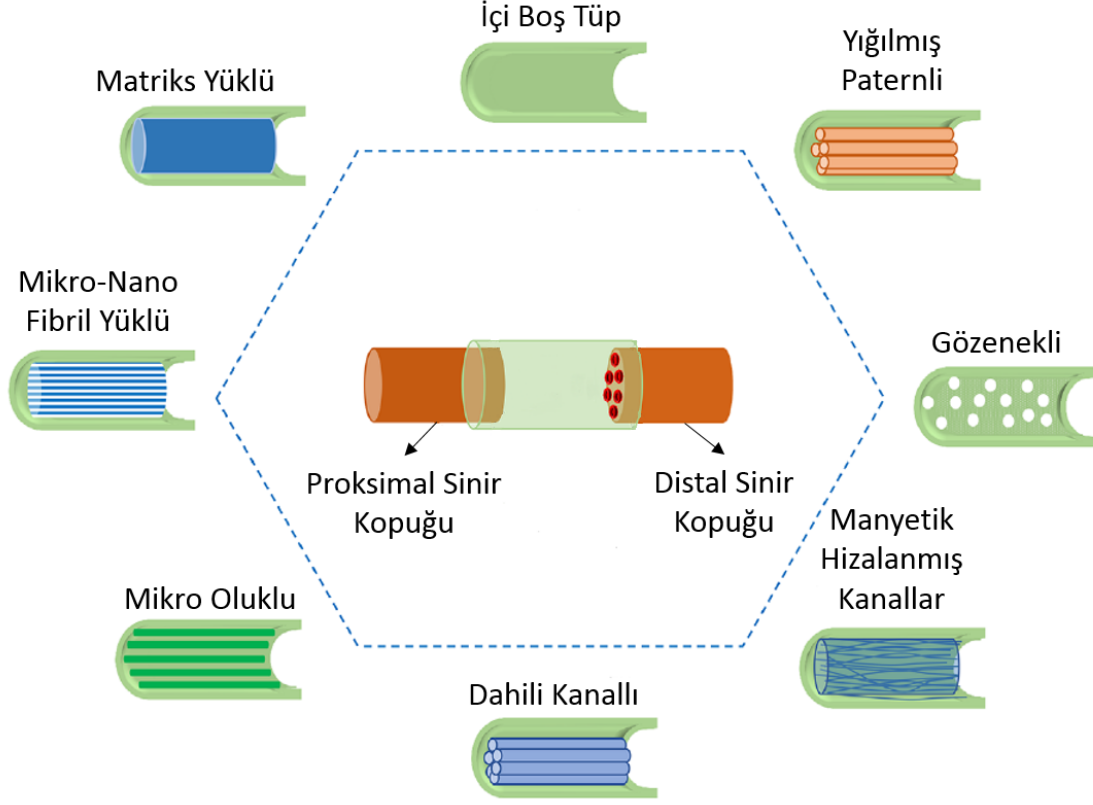
### **2.1.5. Sinir Doku Mühendisliği Yaklaşımı Sinir Doku İskeleleri**

Sinir onarımı için tüp benzeri bir kanal yapının kullanımı ilk olarak 1881 gibi erken bir tarihte önerilmiş ve ilk başarılı uygulama 1882'de bir köpek üzerinde 30 mm'lik bir sinir boşluğunu kapatmak için içi boş bir kemik tüpü kullanılmıştır. Önceki dönemlerde klinikte kullanılmış görece çağdaş ilk nesil yapay sinir malzemeleri vücutta reaksiyon gösterebilen ve çıkarılması için ikincil ameliyatlara gerektiren, biyo-emilimi olmayan silikon tüplerden oluşmuştur. O zamandan günümüze, klinik kullanım için onaylanmış çeşitli biyomalzemeler üretilmiştir [34]. Rejeneratif tıbbın gelişmesiyle birlikte biyomalzemeler dikkat çeker hale gelmiştir. İnsan vücuduyla etkileşime girebilen ve rejeneratif süreci kolaylaştırabilen ve ayrıca iyi mekanik özellikler sergileyebilen biyoaktif malzemeler üzerinde çalışmalar yapıldıkça bu malzemelere yeni özellikler kazandırılmış ve geliştirilmiştir [35]. Hem akademik hem de ticari çalışmalarda büyük yol katedilmiştir ve günümüzde araştırmalar tüm hızıyla devam etmekte olup interdisipliner perspektife sahip, birçok özellik barındıran biyoyumlu malzemeler sunulmaktadır.

İşlevselleştirilmiş sinir doku iskeleleri nöroproteksiyon, antioksidasyon, vasküler rejenerasyon artışı ve immün düzenleyici etkiler sağlayarak sinir rejenerasyonuna destek olabilir [36]. Ayrıca sentetik ve doğal, biyoparçalanabilir, hücre ve büyüme faktörleri içeren, sinir iletkenliği desteği sağlayan biyomalzemeler olarak tasarlanabilir [37].

Hasarlı sinir dokularındaki işlevleri onarmak ve nöromodülasyonu sağlamak için kullanılan en yaygın çözümlerden biri, doğal ve/veya sentetik kökenli polimerik malzemelerdir. Polimerler, sinir dokularının rejenerasyonunu teşvik etmek için yapı iskeleleri ve sinir kılavuz kanalları gibi malzemeler halinde üretilebilir. Doğal ve sentetik polimerlerin birlikte kullanımı da çeşitli avantajlar sunabilmektedir [38].

Birçok işleme yöntemine sahip olmaları, farklı malzemelerle birlikte kullanıma elverişlilikleri, istenilen mekanik ve kimyasal özellikleri sağlayabilmeleri ve modifiye edilebilmelerinden kaynaklı polimer tabanlı iskeleler çok farklı şekil, içerik, fonksiyon ve tasarımlarda karşımıza çıkmaktadır.



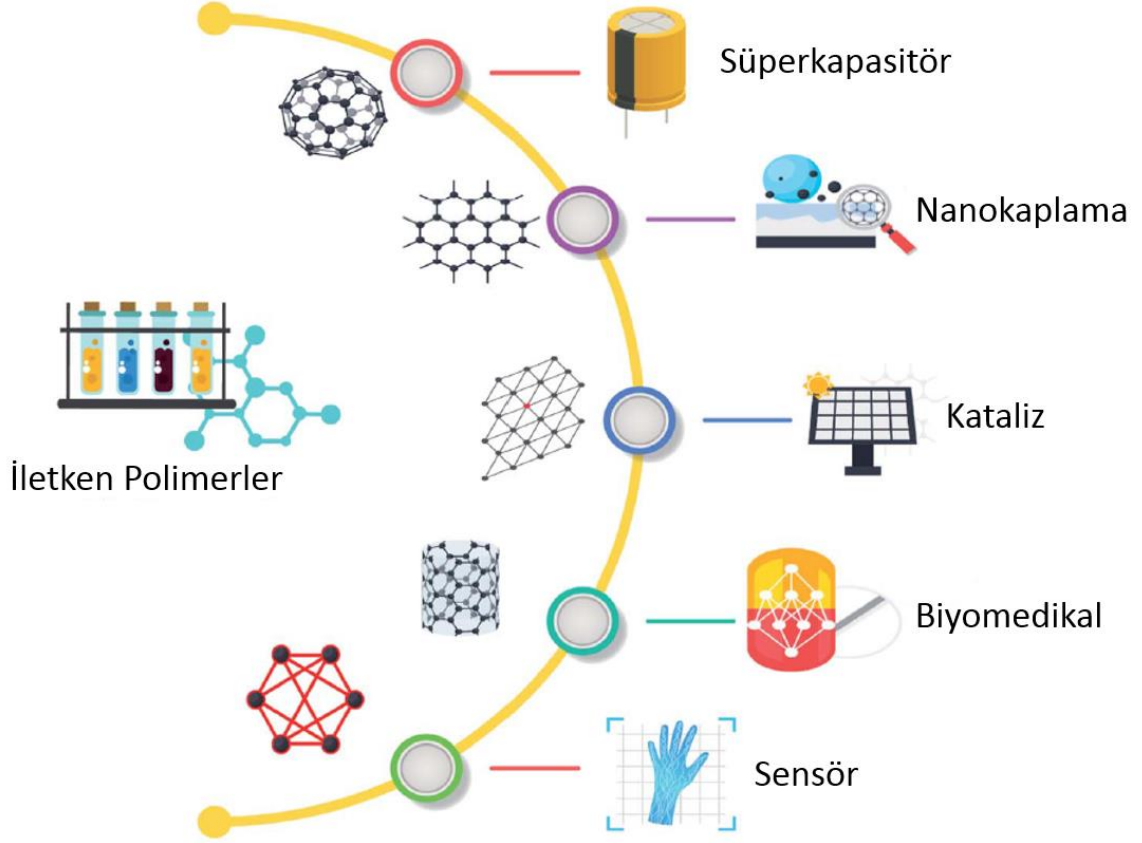
**Şekil 2.11.** PerSS yaralanmalarında kullanılan sinir doku iskelelerinin tasarım seçenekleri [39].

## 2.1.6. Sinir Doku İskelelerinde Polimerler

### 2.1.6.1. Sinir Doku İskelelerinde İletken ve Esnek Polimerler

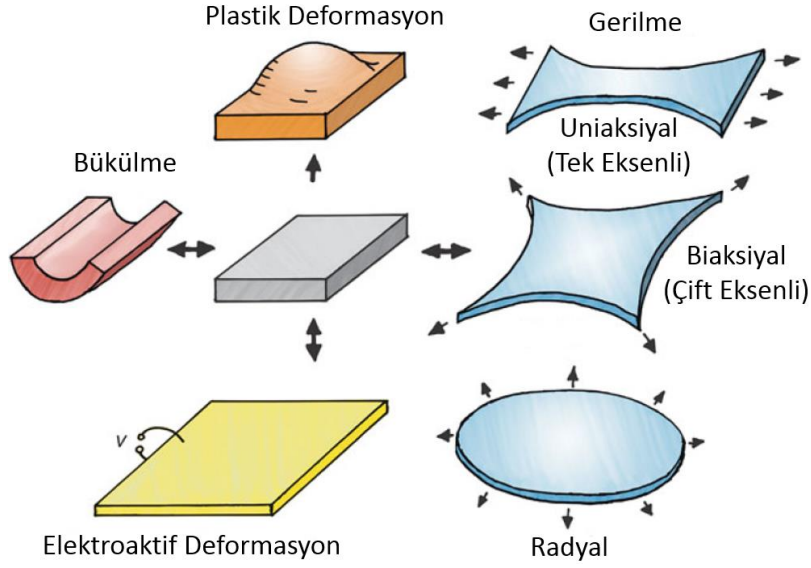
İletken polimerlerin birçok farklı uygulama alanı mevcuttur. Çalışılan alana göre malzemeler bazen direkt bazen ise özellikleri modifiye edilerek kullanılabilir. Biyomühendislik yaklaşımlarında da çok özel yere sahip olan bu malzeme türü günümüzde birçok araştırmacının odağındadır ve gelişmekte olan ve gelecek vaat eden bir araştırma sahasına sahiptir.





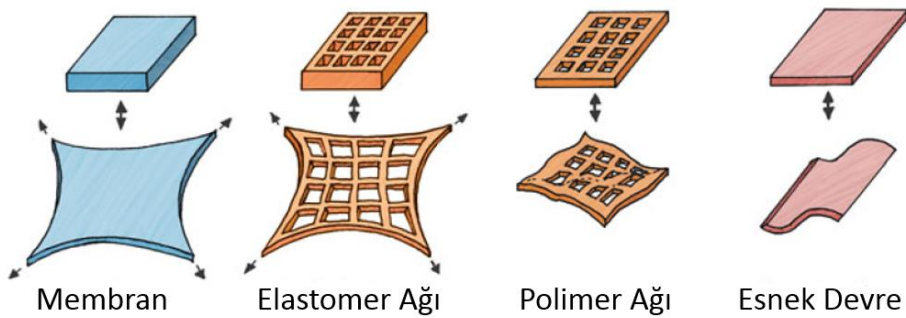
**Şekil 2.12.** İletken Polimerlerin uygulama alanları [40].

İletken ve esnek polimerler, yaralanma sonucunda kaybedilen sinir fonksiyonunu yeniden işlevsel hale getirmek veya hasar görmüş sinir dokusunun iyileşme sürecinde desteklenmesi için kullanılmaktadır. İletken polimerler nöral aktivitenin kaydedilmesi, uyarılması, sinir dokusunun yenilenmesi ve cihaz-doku etkileşimlerine aracılık etmek için biyoaktif moleküllerin polimere yüklenmesi dahil olmak üzere sinir tedavisinin performans kriterlerini karşılama kapasiteleri nedeniyle önemli bir ilgi görmektedir. Çeşitli sinir hastalıklarında ve yaralanmalarında teşhis ve tedavi amacıyla geliştirilmiş materyallerin üretilmesini sağlayan esnek platformlar olarak kullanılabilir [41]. Biyomoleküller veya hücreler arasındaki arayüzlerde kullanılan bu polimer malzemeler, ilaç salınım sistemlerinden doku mühendisliğine ve yapay organ implantlarından sensör cihazlarına kadar uzanan biyomühendislik uygulamalarında kullanılmaktadır. Biyo-arayüz olarak elektrik iletkenliği olan polimerlerin uygulamaları, nükleik asit tespiti, sinir problemleri, sinir büyüme faktörlerinin kontrollü salınımı ve yönlendirilmiş hücre büyümesi için umut vaat etmektedir [42].



**Şekil 2.13.** Bir esnek polimerin, mekanik veya elektriksel yolla şekillendirilebilirliği [43].

Elektronik ve biyoloji disiplinlerinin kesişim noktasında bulunan biyoelektronik alanı, elektriksel olarak iletken polimerleri kapsamaktadır ve günümüzde çok önemli ve kritik bir alan durumundadır. Bu malzemeler, sinyalleri iyonikten elektroniğe ve elektronikten iyonikçe dönüştürebilir. Vücudun içi ve dış yüzü olmak çok farklı bölgelerde kullanılabilirler. Ayrıca, yumuşak yapıları, yük aktarımı ve bileşimleri hem katı substratlara hem de canlı dokulara iyi entegre olmalarına izin verir [44]. İletken polimerler, karbon-karbon çift bağlarının alternatif konjuge yapısına sahiplerdir. Bu bağ yapısının polimerlere katkısı, yüksek elektron afiniteleri kazandırır ve verimli iyonlaşma potansiyelleri gibi elektronik karakteristik davranış yeteneği sağlar [45].

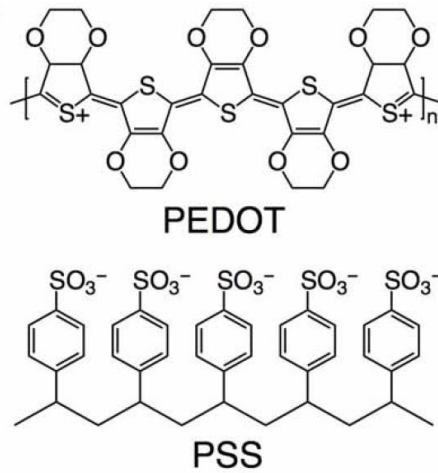


**Şekil 2.14.** Gerilebilir elektronikler için kullanılan alt tabaka malzeme tipleri [43].

PEDOT iyi biyoyumluluk sergiler, yüksek iletkenlik gösterir ve hücre yapışması için uygun hidrofobisiteye sahiptir. Bundan kaynaklı olarak sinir doku mühendisliği kapsamında sinir doku iskelelerinde kullanımı uygundur [46]. Literatür ve endüstrideki iletken polimerlerden, Poli (3,4-etilen dioksitiyofen):Poli(stiren sülfonat) (PEDOT:PSS) en başarılılarından biri konumundadır. PEDOT:PSS, yüksek iletkenlik ve kararlılık, kolay ve başarılı film oluşturma ve modifiye edilebilir esneklik gibi özelliklere sahiptir [47].

#### 2.1.6.1.1. Poli (3,4- etilendioksitiyofen) : Polistiren Sülfonat - (PEDOT:PSS) (PPSD)

PEDOT, yüksek iletkenliği, elektriksel kararlılığı ve adapte edilebilir biyoyumluluğu nedeniyle biyomedikal uygulamalar için en umut verici iletken polimerlerden birisidir [48]. PEDOT:PSS'in özellikleri, PSS konsantrasyonu değiştirilerek modifiye edilebilir. Polimerik komplekslere düşük moleküler ağırlıklı PSS ekleyerek ve dispersiyon ortamını değiştirerek elde edilebilir, bu da PEDOT:PSS'in fonksiyonunun artmasını sağlar [49]. PEDOT ve PSS arasındaki yapı bileşim oranı, elektriksel iletkenlik ve nanopartikül sayısını değiştirmekte ve polimer yapısını önemli derece etkilemektedir [50]. PEDOT:PSS bir sulu dispersiyon (PPSD) şeklinde sentezlenebilir.

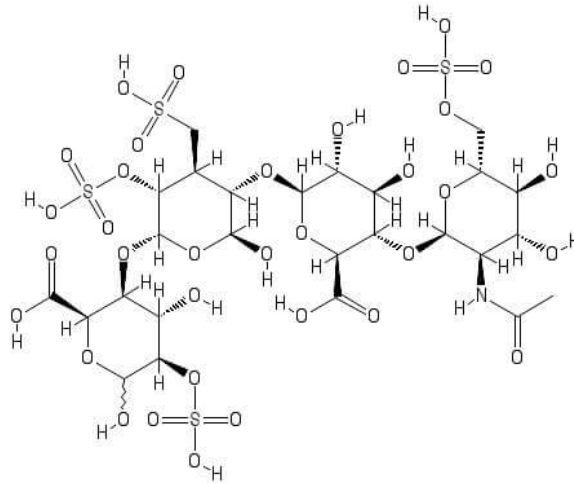


Şekil 2.15. PEDOT:PSS kimyasal yapısı [51].

PEDOT yüksek iletkenlik, kararlılık ve biyouyumluluk gibi özellikleri bünyesinde barındırdığı için biyoelektronik alanında çok önemli bir yere ve büyük bir potansiyele sahiptir. Bu alan için altın standart malzeme olmasına rağmen, biyoloji ve elektronik alanını iyi bir şekilde birbirine bağlamak için PEDOT:PSS, görece düşük biyo-işlevselliği ile bazı sınırlamalar sunar. Bu sınırlamaları ortadan kaldırarak malzemenin biyouyumluluğunu arttırmak için çeşitli fonksiyonel kimyasal katkıları yapılabilmektedir [52].

#### 2.1.6.1.2. PEDOT:Heparin Sodyum Tuzu (PEHE)

Heparin gibi doğal biyopolimer olan glikozaminoglikanlar da PEDOT ile birleştirilebilir. Elde edilen kompozitler tam biyouyumluluk ve belirgin antiinflamatuar özellik sergiler. Bu özellikler, hücrelerle doğrudan temasın olduğu uygulamalarda çok önemli avantaja sahiptir. Heparin, fizyolojik fonksiyonlara müdahale etmez. PEDOT:PSS'e kıyasla nörorejeneratif süreçleri daha destekleyicidir ve fonksiyonel destek sağlar [52].

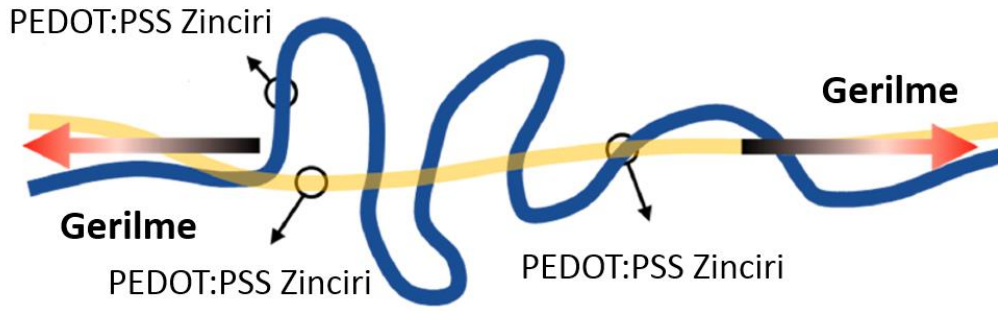


Şekil 2.16. Heparin kimyasal yapısı [53].

#### 2.1.6.2. PPSD ve PEHE Katkı Maddeleri

Çözücüler, yüzey aktif maddeler ve diğer polimerler gibi katkı maddeleri PEDOT:PSS işlenebilirliğini veya fonksiyonelliğini geliştirebilir ve katkı

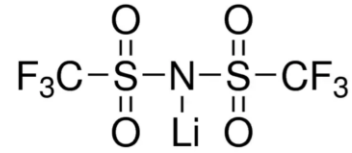
yapılmamış saf malzemeye kıyasla mekanik özelliklerin büyük ölçüde değiştiği gözlenebilir [54]. Poliollerin sulu PEDOT:PSS dispersiyonuna eklenmesi veya filmlerinin poliollerle muamele edilmesi filmlerin iletkenliğini önemli ölçüde arttırabilmektedir. Katkı maddelerinin hidrofilik özelliği ve dielektrik sabiti gibi fiziksel özellikleri film iletkenliğini doğrudan etkiler [55]. PEDOT:PSS sulu dispersiyonundan (PPSD) elde edilen filmlerin iletkenliğinin, yüksek kaynama noktalı polar organik çözücüler, iyonik sıvılar ve yüzey aktif maddeler gibi organik bileşik eklentileri ile önemli ölçüde artırılacağı keşfedilmiştir. Aynı zamanda iletkenlik, PEDOT:PSS'in farklı kaynama noktalarına sahip polar solventler, tuzlar, kimyasal katkıları, organik ve inorganik asitler gibi çeşitli bileşiklerle birleştirilerek de arttırılabilir [56].



**Şekil 2.17.** Esnekliği artırıcı özellikte katkı maddesi eklenmiş PEDOT:PSS'in gerilme altındaki davranışı [57].

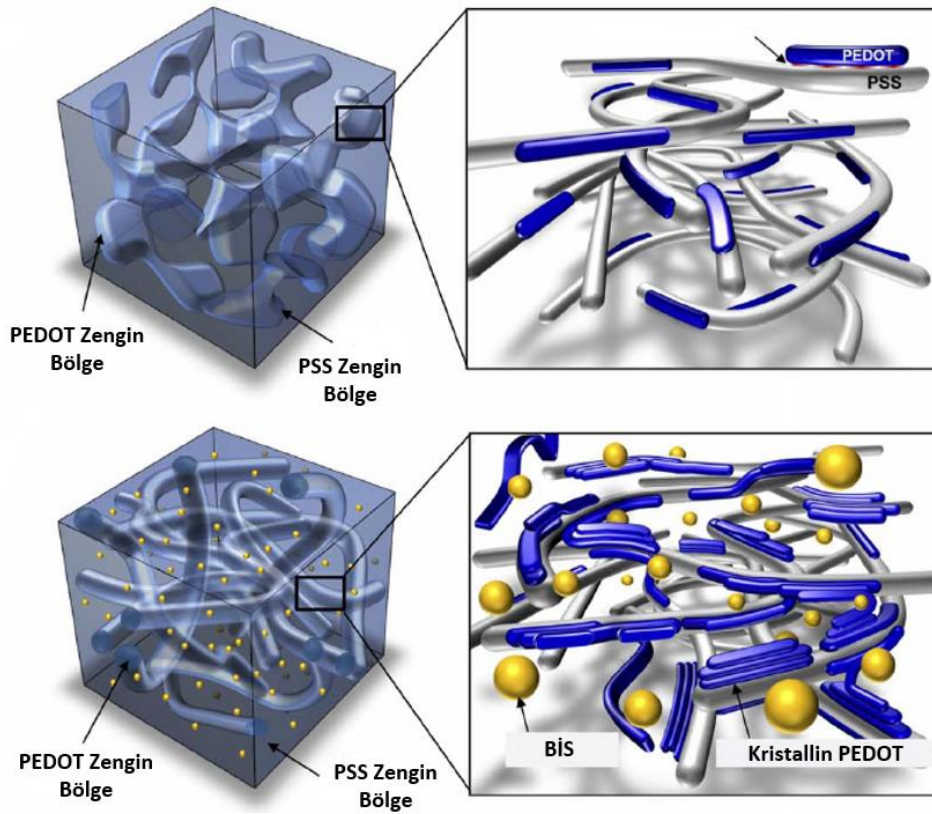
#### 2.1.6.2.1. Bis (Triflorometan) Sülfonimid Lityum Tuzu - (BİS)

PEDOT'un gerilebilirliğini arttırmak için PSS, Zonyl, Triton gibi plastikleştiricilerin eklenmesi gerekir. PEDOT, daha yüksek plastikleştirici konsantrasyonu ile daha gerilebilir hale gelir ancak plastikleştirici (bir yalıtkan) konsantrasyonundaki artış genellikle iletkenliğin azalmasına neden olur. Çeşitli küçük moleküllü iyonik katkı maddelerinin hem yüksek esneklik hem de yüksek iletkenlik sağlamak için PEDOT:PSS için etkili kombinasyonlar oluşturabileceği bulunmuştur.



Şekil 2.18. BİS kimyasal yapısı [58].

BİS hidrofilik bir tuzdur ve aynı zamanda polimer morfolojisini ayarlamaya ve polimeri doping yapmaya olanak sağlar. Bunun dışında PEDOT ve PSS arasında etkili faz ayrılmasını teşvik eder ve PEDOT açısından zengin alanların kristallikliğini artırır [51].

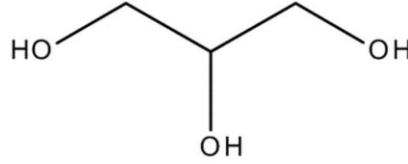


Şekil 2.19. BİS ekli PEDOT:PSS filminin morfolojisini temsil eden diyagram [51].

### 2.1.6.2.2. Gliserol - (Gliserin) - (1,2,3 – Propanetriol)

Gliserol, sıvı halde bulunan yüksek vizkoziteye sahip polar organik bir trihidroksi alkoldür. Biyoyumluluğu yüksek olan gliserol, iletken polimer olan PEDOT:PSS'in iletkenliğini korurken yapısını bozmak ve mekanik özelliklerini

modüle etmek için kullanılır. Gliserol aynı zamanda PEDOT:PSS'in esnekliğini de arttırmaktadır. Gliserol eklenme oranları PEDOT:PSS iletkenliğini de etkileyebilmektedir [59].



**Şekil 2.20.** Gliserol kimyasal yapısı [60].

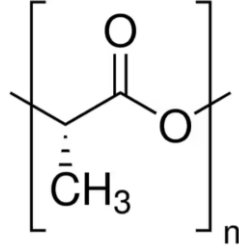
### 2.1.6.3. Yalıtkan Polimerler

Elektrik yalıtım özellikleri, hafiflikleri, düşük maliyetleri ve işlenilebilme yetenekleri göz önüne alındığında, polimerler elektronik sahası için geniş çapta incelenmiştir [61]. Termoelektrik kompozitler için dolgu maddelerinde, yalıtkan polimerler, iyi esnekliğe sahip oldukları için ve elektriksel iletkenlik, Seebeck katsayısı ve termal iletkenlik arasındaki bağımlılığını verimli bir şekilde ayırabildikleri için umut verici malzemeler haline gelmişlerdir [62]. Ayrıca kompozitlerde, polimerlerin iletken olmayan alanlarının lokalize oluşumu, esnek elektronik cihazlar üretmek için iletken olmayan filmlerde iletken modellerin oluşturulmasına izin verebilir [63]. Üstelik iletken polimerler, yapısal özelliklere ve elektriksel iletkenliğe katkı sağlamak, hücre bağını güçlendirmek, yönlendirilmiş hücre büyümesi oluşturmak, çoğalma ve farklılaşma gibi özellikler kazandırmak için iletken olmayan polimerlere dahil edilebilirler [64].

#### 2.1.6.3.1. Poli (L-Laktik Asit) - (PLLA)

Tıp ve biyomühendislik uygulamalarında çok sık kullanılan biyobozunur polimerlerden biri Poli Laktik Asit (PLA), poli ( $\alpha$ -hidroksiasitler)'dendir. PLA, insan vücudundaki biyo-rezorpsiyon ve biyouyumlu özellikleri nedeniyle başta tıbbi uygulamalar olmak üzere geniş çapta kullanım alanına sahiptir [65], [66]. PLA, dermatoloji ve kozmetik, doku mühendisliği iskeleleri, iletim sistemi malzemeleri, kaplama membranları, farklı biyo-emilebilir tıbbi implantlar ve sütürler üretmek için kullanılmıştır. PLA'nın avantajlarından birisi, basit modifikasyonlar ile birçok

uygulamaya adapte edilebilirliğidir. PLA, istenilen karakteristik özellikleri elde etmek adına başka polimerlerle veya diğer tip malzemelerle birlikte kullanılabilir ve kopolimerize edilme özelliğine sahiptir [66].



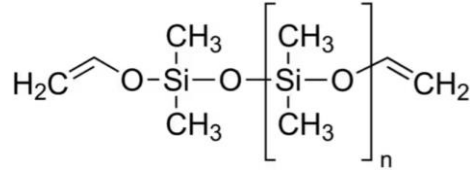
**Şekil 2.21.** PLLA kimyasal yapısı [67].

Laktik Asit (LA), Poli-L-LA (PLLA), Poli-D-LA (PDLA) ve Poli-DLLA (PDLLA) halinde polimerize edilebilen, hem L hem de D izomerlerine sahip şekilde bulunabilen kiral bir moleküldür. L-laktik asit, PLA'nın varyosyonudur ve L-laktik asit üreten bakteriler vasıtasıyla üretilebilir. PLA, farklı uygulamalarda kullanılabilir ve biyobozunur bir polimerdir [66], [68]. Bunlarla birlikte, yavaş bozunma hızı, yüksek kristallik ve görece hidrofobiklik gibi özelliklerini istenilen şekilde modifiye etmek için PLA, parçalanabilen L-LA ve D-LA monomerlerinin kombinasyonu ile üretilebilir [66], [69], [70].

#### **2.1.6.3.2. Polidimetilsiloksan - (PDMS)**

PDMS, inorganik bir siloksan omurgasından ve silikona bağlı organik metil gruplarından oluştuğu için karakteristik özelliklere sahip olan bir polimerdir. Çok düşük bir camsı geçiş sıcaklığına sahip olmasından dolayı çapraz bağlanmadığı taktirde oda sıcaklığında akışkan davranış sergiler. Düşük maliyetli olması, hızlı prototip oluşturma ve kolay döküm prosedürü, PDMS'in doku mühendisliği çalışmalarında ilgi çekici olmasını sağlamıştır [71].





**Şekil 2.22.** PDMS kimyasal yapısı [72].

PDMS, 240-1100 nm dalga boyunda optik olarak şeffaftır ve bu nedenle birçok optik çalışma için uygundur. PDMS'in gaz geçirgenliği yüksek olduğu için matrisi boyunca gaz değişimine imkan tanır ve gaz miktarının ayarlanmasına olanak sağladığı için hücre kültürler çalışmalarına uygun bir biyomalzemedir. O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> konsantrasyonu, iyi hücre canlılığı için gerekli aralıkta tutulabilir [71], [73]. PDMS, inert bir malzemedir. Doku yüzeyleri, proteinlerin veya hücre modellemesine elverişli olduğu için büyük ilgi görmektedir [71], [74]. PDMS yüksek biyouyumluluğa sahiptir. Hücre kültüründe, mikro cihazlarda, çip üzerinde organ modellerinde ve implante edilebilir cihazlarda veya bunların parçaları olarak kullanılabilir. Başka malzemelerle birleştirilerek kompozit oluşturma yeteneği ile implantların biyouyumluluk ile ilgili sorunlarını ortadan kaldırmak adına kaplama olarak kullanılabilir [71], [75].

## 2.2. *In Vitro* Çalışmalar

Darwinci evrim, makromoleküller seviyede bilginin, meydana gelen üç kimyasal süreç sonucunda uyumlu işleyiş olarak tanımlanabilir: Amplifikasyon, mutasyon ve seçim. Amplifikasyon (genetik replikasyon), belirli "ana" moleküllerin daha fazla sayıda "döl" molekülle sonuçlandığı mekanizmadır. Normalde "ebeveyn" ve "progeny" kelimelerinin hücrelere veya tüm organizmalara uygulandığı düşünülür ancak ebeveyn belirli alt birim dizisine sahip bir heteropolimer ise ve bu molekül çok benzer bir alt birim dizisine sahip kopyalar üretmek için kopyalandığı takdirde ardışık moleküller arasında bir bilgi aktarımından söz edilebilir. Hücrelerde veya organizmalarda olduğu gibi, her molekülün kendine has özelliklerine ve çevre doğasına bağlı olan bir ömrü vardır. Ayrışmaya maruz kaldıklarından daha hızlı çoğalan moleküller, bir ortamda varlığını sürdürür ve içerdikleri bilgi, bu sürekliliğe izin veren belirli bir alt birim organizasyonunun bir kaydı haline gelir [76].

Bu mantık ve bilgi süzgecinden vardığımız nokta yaşamın kaynağı olan hücrelerdir. Hücre ve kullanılış yöntemleri günümüzde, pek çok sistemi anlamamızı mümkün kılar ve çeşitli işlemlere maruz bırakılabilir olmalarından dolayı bilim camiasında çok önemli bir yere sahiptir. Hücrelerden de dokulara ve organlara ilerlenebilmiş, günümüz doku ve hücre kültürünün bilimsel sistematığının temeli atılmıştır. Doku kültürü, 20. yüzyıl başında hem süregelen homeostaz sırasında hem de bir deney stresi altında *in vivo* olarak ortaya çıkabilecek sistemik varyasyonlardan bağımsız hayvan hücrelerinin davranışını incelemek için bir yöntem olarak tasarlanmıştır. Teknik ilk önce ayrıştırılmamış doku parçalarıyla geliştirilmiş ve büyüme, hücrelerin doku parçasından radyal göçüyle, büyümede ara sıra mitozlarla sınırlı şekilde kalmıştır. Bu tür birincil doku eksplantlarından alınan ve içindeki hücrelerin kültürü, 50 yılı aşkın bir süredir alana hakim olduğundan, doku kültürü adı genel bir terim olarak kullanılmaya devam etmektedir. 20. yüzyılın ikinci yarısında bu alan büyük bir ilgi odağı haline gelmiştir ve günümüzde çok önemli bir çalışma alanı haline gelmesi, dağıntık hücre kültürlerinin kullanılmasıyla mümkün olmuştur [77].

Araştırmalarda hayvan modellerinin ve insan deneklerin kullanımı genellikle test deneklerinin mevcudiyeti, test prosedürlerinin uygulanabilirliği ve deneklere verilen rahatsızlık ağrı ve acıya ilişkin etik kaygılardan dolayı sınırlıdır. Ayrıca hayvan modellerinin, belirli insan doku tipi terapötiklerinin klinik etkinliğini araştırmak için yeterince verimli olmadığı durumlar vardır. Kadavra dokuları ise donör sayısının ve bu dokulara ulaşımın zorluğu ve elde edilen dokuların biyolojik olarak canlılığının sürdürülmesinin ortaya çıkarttığı ekonomik zorluklar nedeniyle çalışılması kolay bir alan değildir. Ayrıca, hastalık veya genetik varyasyonlar gibi kadavra dokusuyla ilişkili donöre özgü faktörler tespit edilemeyebilir ve bu durum da deneylerin sonucunu etkileyebilir [78].

Bu sayılan şartlar, tıptaki ve biyomühendislikteki çalışmaların, hücre karakterizasyonu araştırmaları altında daha standart bir platforma ihtiyaç duyduğunu ortaya koymaktadır. Sahip olunan mevcut sınırlamalar, hastalık mekanizmaları ve ilaç veriminin araştırılması için daha rahat bir ortam sunan *in vitro* modeller geliştirmeye yönelmiştir [78], [79]. *In vitro* modeller hayvan modelleri ve kadavra dokularıyla karşılaştırıldığında ilaç, implant, kanser, hastalık, genetik keşif ve ürün geliştirmede hücre veya doku fizyolojisinin

sistematik, tekrarlanabilen ve nicel bir araştırma sunmasından dolayı daha elverişlidir [78], [80]. Bu modeller, hayvan modellerinden daha sıkı kontrol edilebilir, genellikle daha ucuzdur, daha az zaman alır ve ayrıca daha az etik kaygı içermektedir. *In vitro* modellerin bir başka avantajı da deneysel açıdan farklı çeşitlilikte ve çok sayıda parametre çalışılmasına olanak sağlamasıdır [78].

### **2.2.1. Hücre Kültürü Çalışmaları**

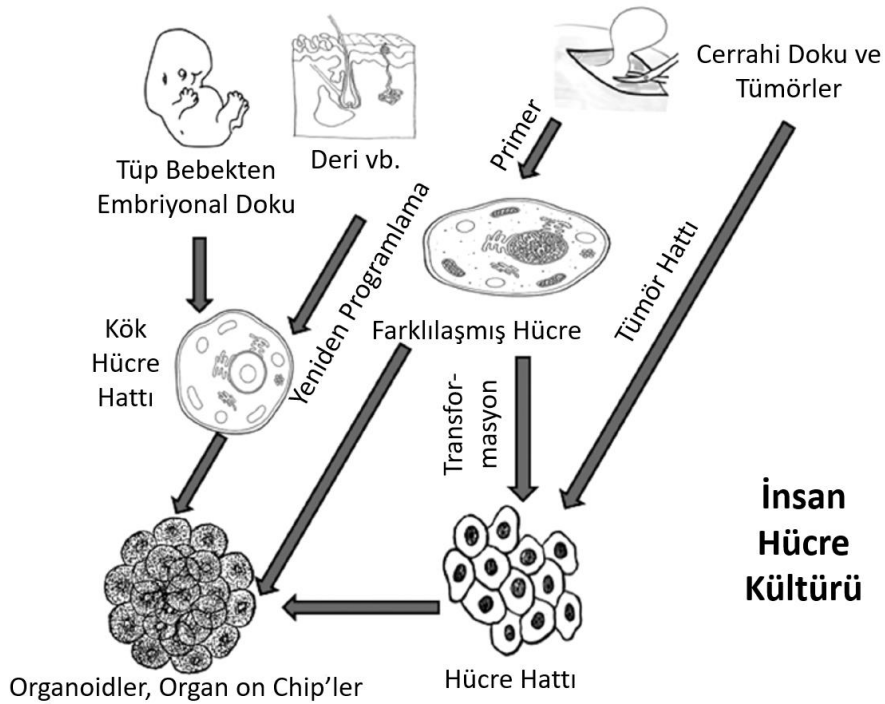
Hücre kültürü, yaşam bilimlerindeki en önemli tekniklerden biridir. Bir hayvan veya bitkiden hücre, doku veya organların alınıp daha sonra yaşamlarına ve/veya çoğalmalarını sağlayabilecek yapay bir ortamda incelenmeleri olarak tanımlanabilir [81]. Hayvan hücre kültürlerine olan ihtiyacı son 100 yılın içerisinde artmasıyla hücre kültür çalışmaları ve teknikleri geliştirilmek durumunda kalmıştır. Özellikle memeli hücreleri için ilk büyük ölçekli biyoproseslerin tasarımı 1950'lerde, özellikle çocuk felci için, insan viral aşılara olan ihtiyaç sonrası gelişmeye başlamıştır. Bununla birlikte, son zamanlarda memeli hücre kültürü biyoproseslerine artan ilgi, 1970'lerde ve 1980'lerde geliştirilen rekombinant protein teknolojisi ile de ilişkilidir. 1996'dan itibaren de kimerik ve hümanize monoklonal antikor çalışmaları nedeniyle hücre kültürü çalışmaları geliştirilmeye ve güncellenmeye devam etti [82]. Tıbbın ve biyomühendislik uygulamalarının çalışma alanlarının genişlemesiyle de spesifik hücre araştırmaları zorunlu hale gelmiştir.

Çeşitli *in vitro* sistemlerin kullanımı, yalnızca temel araştırmalarda değil, aynı zamanda çeşitli türlerdeki kimyasallar, ilaçlar ve ürünler için yasal gereklilikleri karşılamak için de önemli ölçüde genişlemektedir. Bu alandaki önemli gelişmelerin, farmakoloji ve toksikolojide yüksek verimli sonuçların elde edilmesi ve yorumlanabilmesinden geçtiği ve bu nedenle *in vitro* sistemlerin kullanılmasının öneminin daha da artacağı kesindir. Yüksek standartların sürdürülmesi, bilimsel uygulamaların temeli olduğundan ve üretilen herhangi bir sonucun yeniden üretilebilirliğe, güvenilirliğe, kabule ve uygun şekilde uygulanmaya ihtiyaç duymasından dolayı, hücre ve doku kültüründe verimliliği en üst düzeye çıkarmak için minimum standartları tanımlama için yönergeler geliştirilmiştir [83].

Hücrelerin optimum şekilde büyümesi için temel çevresel gereksinimler, kontrollü sıcaklık, hücre bağlanması için bir substrat ve doğru pH ve ozmolaliteyi koruyan uygun bir büyüme ortamı ve inkübatördür. Hücre kültüründeki en önemli adımlardan biri in vitro yetiştirme için uygun büyüme ortamının seçilmesidir. Hücre kültürü ortamı genellikle uygun bir enerji kaynağı ve hücre döngüsünü düzenleyen bileşikler içerir. Hücre kültürü ortamları büyüme faktörleri, hormonlar ve bağlanma yapıları olarak amino asitler ve vitaminler, inorganik tuzlar, glikoz ve serum gibi bileşenleri içeren besiyerlerinden oluşur. Ayrıca besiyerleri, pH ve ozmolalitenin belirli bir dengede kalmasını sağlar [81].

### 2.2.1.1. Hücre Kültürü Çalışmalarında Kullanılan Hücre Tipleri

Doku mühendisliğinde farklı hedef dokular için çeşitli kök hücre kaynakları ve farklılaşmış hücreler kullanılır [84].



**Şekil 2.23.** Farklı türde insan hücre kültürlerinin türetilmesi [85].

### **2.2.1.1.1. Kök Hücreler**

Kök hücreler, olgunlaşmış hücrelerin sahip olduğu birçok sınırlamalara sahip değildir. Kök hücreler, kendisiyle özdeş yavru hücreyi üretebilen farklılaşmamış bir hücre olarak tanımlanabilir. Kök hücre kendini yenileyebilme, birçok nesil boyunca devam ettirilebilme özelliklerine sahiptir. Bir kök hücre, genellikle birçok türde yüksek düzeyde farklılaşmış hücre üretebilir. Kök hücreler üç temel kategoriye ayrılabilir. Totipotent: Bir organizmanın (dölleniş yumurta veya zigot) oluşumunda görev alan tüm hücreleri oluşturma yeteneğine sahiptir. Pluripotent: Bir organizmanın çoğu hücrelerini meydana getirebilir (Embriyonik kök hücreler ve embriyonik üreme hücreleri). Multipotent: Genellikle belirli bir germ tabakası orijini ile sınırlandırılmış çok az sayıda ve çok az tipte hücre oluşturabilir (Kemik iliği stromal veya mezenkimal kök hücreler) [86].

Kök hücreler, hücre bölünmesi yoluyla kendilerini yenileme yeteneğine sahiptir ve birçok farklı hücre tipine dönüşme konusunda olağanüstü bir yeteneğe sahiptir. Bu nedenle tıp ve biyomühendislikte kritik öneme sahiptirler [87]. Kök hücreler ayrıca embriyonik kök hücreler (EKH) ve yetişkin kök hücreler (YKH) olarak sınıflandırılabilir. EKH, YKH'ye göre daha yenilenebilir bir yapıdadır ve diğer hücre tiplerine farklılaşmak için kullanılabilir. İnsan embriyonik kök hücrelerin (İEKH) kullanımı etik problemler ve teratom oluşturma potansiyeli ile sınırlıdır ve otolog greft talebi, yetişkin progenitör hücreleri doku mühendisliği için daha uygun hale getirmiştir. Ayrıca, İEKH'lerin kromozomal anormallikler edinebildikleri ve bu nedenle tümörjenez için daha güçlü oldukları gösterilmiştir. YKH, yüksek plastisite özelliğinde multipotent hücrelerdir. Kemik iliği, kan, beyin, karaciğer, kas ve deri gibi birçok dokudan izole edilmişlerdir. YKH, EKH'lere kıyasla daha düşük plastisiteye sahip olmalarına rağmen, çeşitli hücre tiplerine farklılaştıkları gösterilmiştir ve hayvan modellerinde iskemi, nöral dejenerasyon ve diyabet gibi çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır [84].

### **2.2.1.1.2. Hücre Hatları (Cell Lines)**

Hücre kültür çalışmalarında halihazırda çalışılmış ve iyi bilinen hücre tiplerinin izole edilerek kullanılması, organ veya doku üzerindeki araştırmalarda moleküler temelli çıktılarının analiz edilmesi ve yorumlanması için kritik bir öneme sahiptir. Bu

tür *in vitro* sistemler, daha kesin olarak kontrol edilmesi gereken deneysel manipülasyona uygundur. Primer hücre kültürleri, belirli tip ve özellikteki hücreleri içeren dokuların enzimler ile parçalanması ve bu hücrelerin hücre kültürüne aktarılması ile veya hücrelerin hücre kültürüne transfer edilmiş doku eksplantları üzerinden göç etmesinin sağlanmasıyla sağlanabilir. Primer kültürden elde edilen hücrelerin çoğalma yeteneği vardır ancak *in vitro* bölünme sayıları sınırlıdır. Sınırsız çoğalabilen hücre popülasyonları ise tek hücre soylarından türetilir ve hücre hatları olarak adlandırılır [88]. Farklı doku türlerinden türetilen tek tabakalı (bir yüzeye tutturulmuş) olarak büyütülen hücreler, mikroskopla bakıldığında belirgin şekilde farklı morfolojiler ve paketlenme modelleri gösterebilirler. Bu da hücrelere özgü ön tanımlamanın yapılmasına yardımcı olur [89].

#### **2.2.1.1.2.1. MTT İçin L929 Hücre Hattı**

MTT sitotoksikite analizi için hedef hücre olarak sürekli fare fibroblast L929 hücreleri yaygın olarak kullanılmaktadır [90], [91].

Canlı L929 hücreleri, mitokondrilerinde MTT'yi metabolize eder ve mavi formazan kristalleri oluşturur [92]. Bu sayede canlı hücre yoğunluğu üzerinden absorbans okuması yapılarak sitotoksikite verileri elde edilir.

#### **2.2.1.1.2.2. Nörolojik Hücre Hatları**

Nöral hücrelerin hücre kültürü, olgunlaşmış nöronların hücre bölünmesine uğramamasından dolayı zordur. Bu sorunu çözmek, nöron tümörlerden türetilen ikincil hücre hatlarının kullanılmasıyla mümkün olabilmektedir. Bunlar, sınırsız hücre üremesini mümkün kılar ve kolay çoğaltılma ve büyütülebilme avantajına sahiptir. Türetildikleri hücre tipi ile kıyaslandığında çeşitli fizyolojik farklılık gösterebilmeleri, bu hücre hatlarının dezavantajları arasında gösterilebilir [93].

Periferik sinir sistemi araştırmalarında nöral hücre hatları kullanılan çalışmalar, glial hücreleri kullanılan araştırmalardan daha çok yönlü ve karmaşık olabilmektedir. Primer sinir hücre kültürleri, glial hücreler ve fibroblastlar da dahil olmak üzere homojen olmayan bir hücre popülasyon dağılımı tarafından sağlanan optimum ortamın eksikliğinden kaynaklı kısa süreli bir ömre sahip

olabilir. Bu nedenle, nöronal hücre dizileri, sinirsel davranışın belirli yönleri üzerindeki madde ve biyomalzeme etkilerini taramak için kullanılmalıdır [94].

#### **2.2.1.1.2.2.1. PC12 Hücre Hattı**

PC-12 hücreleri, feokromositoma sıçan adrenal medullasından elde edilir ve sinirsel dejenerasyonlar, nöral farklılaşma ve nöral ağları incelemek adına nörobilim araştırmalarında kullanılan en yaygın nöronal öncü hücre hatlarından biridir [95]. PC12 hücreleri in vitro biyoyumluluk testlerinde, PEDOT film kaplamalarının hücre yapışmasını ve büyümesini ve de implante edilmiş nöral elektrot ve nöronlar arasında elektroaktif ve biyogüvenli olarak yakın temas içeren nanopartikül formda PEDOT film kaplamalarının araştırılmasında kullanılabilir [96].

### 3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

#### 3.1. Tez Kapsamında Kullanılan Kimyasallar Listesi

Tez çalışması boyunca kullanılan kimyasal ürünler aşağıda listelenmiştir.

- 1) 3,4-Etilendioksitiyofen (%97) – Sigma Aldrich
- 2) Poli(4-Stirensülfonik Asit) Solüsyonu (Mw~75.000, %18 wt. H<sub>2</sub>O) – Sigma Aldrich
- 3) Sodyum Persülfat (≥98%) – Sigma Aldrich
- 4) Demir (II) Sülfat Heptahidrat (≥%99,0) – Sigma Aldrich
- 5) Bis (Triflorometan) Sülfonimid Lityum Tuzu – Sigma Aldrich
- 6) Heparin Sodyum Tuzu – Santa Cruz Biotechnology
- 7) Amonyum Persülfat (≥%98,0) – Sigma Aldrich
- 8) Demir (III) Sülfat Hidrat (%97) – Sigma Aldrich
- 9) Gliserol (%97) – Balmumcu Kimya
- 10) Diyaliz Membranı – Spectrum Laboratory – Spectra/Poi 4
- 11) PETG 1.75 mm 3B Yazıcı Filamenti - Porima
- 12) Lewatit® MonoPlus S 108 H - Lewatit
- 13) Lewatit® MP-62 Free Base – Sigma Aldrich
- 14) SYLGARD® 184 PDMS – Sigma Aldrich
- 15) PLLA Purasorb PL 24 - Purasorb
- 17) Fetal Bovine Serum - Biowest
- 18) RPMI Besi Yeri – Sigma Aldrich
- 19) Antibiyotik - Capricorn Scientific
- 21) MTT – Sigma Aldrich
- 22) EtBr/Kalsein - Biotium 30002-T
- 23) LDH - LDH-Cytox™ Assay Kit - Biolegend



### 3.2. Tez Kapsamında Kullanılan Cihazlar Listesi

Tez çalışması boyunca kullanılan kimyasal ürünler aşağıda listelenmiştir.

- 1) Çoklu Manyetik Karıştırıcı – IKA Werke RT10
- 2) Sepet Karıştırıcı – Isolab – I.608.12.250
- 3) Liyofilizatör – Labconco Freezone 6 Plus
- 4) Vakumlu Fırın – Memmert VO 200
- 5) Hassas Terazî – Denver Ins. SI 234
- 6) 3D-Printer – Creality – Ender-3 V2
- 7) -80°C Dondurucu – Nuaire Nu9483E
- 8) Otoklav – Nüve - OT 40L
- 9) FTIR – Thermo Scientific – Nicolet iS50 FT-IR - Smart iTX
- 10) UV-Vis – Shimadzu – UV-2600
- 11) SEM – Tescan GAIA3 Triglav
- 12) AAS - Varian AA240FS
- 13) Sonikatör – Elma S80H Elmasonic
- 14) Four-Point Probe – Keithley 2450 SourceMeter
- 15) Zeta Parçacık ve Potansiyel Cihazı – Malvern Instruments – Zetasizer Nano ZSP
- 16) Mikroplaka Okuyucu - Perkin Elmer - Multimode Plate Reader
- 17) Hücre Kültürü Su Banyosu – Memmert – WNB 14
- 18) Hücre Kültürü İnkübatörü – Memmert – INCO 108med
- 19) Mikroskop – Leica – MC170 HD
- 20) pH Metre – Ohaus Starter 3100
- 21) Santrifüj – Hettich – EBA 21
- 22) Oksijen Plazma Cihazı – Electro-Technic Products (ETP) – BD-20V
- 23) Temas Açısı Ölçüm Cihazı - Biolin Scientific - Attension Theta

- 24) Thermoshake – Gerhardt Laboshake
- 25) Vorteks – IKA Vortex 4 Basic
- 26) Termometreli Manyetik Karıştırıcı – IKA C-MAG HS7
- 27) Vakum Pompası – Büchi Interface I-100 – V-100
- 28) Vakum Pompası – Laboport N840 KNF
- 29) Floresan Mikroskobu - Thermofisher EVOS Flويد

### 3.3. Tez Çalışmasının Genel Akışı

Bu başlık altında kısa bir özet şeklinde yapılan işlemler anlatılmış ve sentezlerle ilgili detaylı bilgilere aşağıdaki ilgili başlıklar altında yer verilmiştir. Tez kapsamında PEDOT:PSS (PPSD) ve PEDOT:HEPARİN (PEHE) olmak üzere 2 ana dispersiyon grubu mevcuttur. Bu 2 polimer de sentezlenmiş ve çeşitli kimyasal eklentiler ile birleştirilerek tüm dispersiyonlar liyofilize edilerek kurutulmuştur.

Her önemli uygulama öncesi (iyon değişimi, liyofilizasyon, etilen glikol eklentisi) her dispersiyondan numuneler alınmış ve uygulanan yöntemin getirdiği değişiklikler, sistematik olarak gözlemlenmeye çalışılmıştır.

Tezin odağındaki kimyasal EDOT monomeridir. EDOT monomerinden tezin 1.temel malzemesi olan PEDOT:PSS sulu dispersiyonu (PPSD) sentezlenmiştir. Karşılaştırma malzemesi olarak da yine EDOT monomerinden tezin 2.temel malzemesi olan PEDOT:Heparin (PEHE) sentezlenmiştir. Bu iki temel malzemeye aynı kimyasal katkılar yapılarak tüm malzemelerin bilimsel literatür ile kıyaslamaları yapılmıştır.

PPSD ve PEHE sentezlenmiştir. PPSD sentezi sırasında oluşan anyon ve katyonlar dispersiyondan uzaklaştırılmıştır. PPSD ve PEHE'den belirli miktarlarda alınarak katkı maddeleri ile karıştırılmış ve farklı içerikli dispersiyonlar elde edilmiştir. Her bir dispersiyon liyofilizasyon işlemine tabi tutulmuştur. Kuru malzemeler kullanılacağı zaman su ve çeşitli yardımcı çözücüler ile tekrar sulu dispersiyon haline getirilmiş ve gelecek işlemlere bu şekilde devam edilmiştir.

Yalıtkan PLLA ve PDMS polimerleri, PETG malzemesinden 3B yazıcıda basılmış olan özel bir tasarım kalıbına dökülmüştür. PDMS ve PLLA filmler kalıplardan kaldırılmış ve filmlerin ana hattı oluşturulmuştur.

PDMS esnek ve biyoyumlu bir polimerdir. İletken filmlere esneklik kazandırmak amacıyla kullanılmıştır. PLLA polimeri ise görece daha düşük esnekliğe sahip ve biyoyumludur. PLLA ise PDMS'e kıyasla film biyoyumluluğu hakkında karşılaştırılma yapılabilmesi adına tez kapsamında çalışılmıştır.

PDMS ve PLLA filmlerin, iletken polimer dispersiyonlarının kaplanacağı elektronik tasarım dışında kalan yerler çift taraflı bant ile kapatılmış ve PDMS ve

PLLA polimerlerinin bahsedilen elektronik tasarım kanallarına O<sub>2</sub> plazma işlemi uygulanmıştır.

Her film dispersiyonlara daldırılmış, spin-coating yapılmış ve bir kez daha daldırma işlemi yapılmış ve son bir kez spin-coating işlemi gerçekleştirilerek film kanalları içinde ince iletken yapılar elde edilmiştir. Filmler vakum kullanılmadan fırın içerisinde 50°C'de tavlansarak dispersiyonların yalıtkan polimerler ile etkileşimleri artırılmıştır.

Dispersiyonlar ve belirli analizler için kurutulmuş versiyonları, çeşitli karakterizasyon işlemlerinden geçirilmiştir. Bunlar: Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), Dynamic Light Scattering (DLS), zeta potansiyel, parçacık boyut dağılımı, atomik absorpsiyon spektroskopisi (AAS), UV-vis spektroskopisidir.

Kompozit filmler çeşitli karakterizasyon işlemlerinden geçirilmiştir. Bunlar: SEM, FTIR, öz direnç, iletkenlik ve direnç ölçümleri, şişme testi, degradasyon testi, temas açısı testleridir.

Bu işlemlerin devamında, elde edilen filmler hücre kültürü çalışmalarında *in vitro* uygulamalarla test edilmiştir. L929 hücre hattı kullanılarak MTT ve LDH kitleriyle filmlerin sitotoksosite analizleri ve Etidyum Bromür Calcein boyama ile florasan görüntülemeleri gerçekleştirilmiştir.

### **3.4. İletken Polimerlerin Sentezleri ve Optimizasyonları**

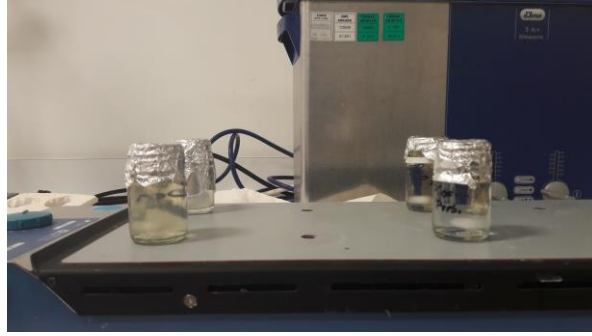
Sulu dispersiyonlar farklı oranlarda sentezlenerek çeşitli denemeler ve optimizasyon çalışmaları yapılmıştır. Aşağıdaki başlıklarda tezin detayları anlatılmaktadır.

#### **3.4.1. PPSD**

Tez çalışmasının 1.temel malzemesi olan PEDOT:PSS iletken polimer nanopartikülleri oksidatif polimerizasyon yöntemiyle sulu dispersiyon halinde sentezlenmiştir. Öncesinde toplam dispersiyon 100 mL olmak üzere EDOT monomeri 0.5 gr, PSS 20.0146 gr, sodyum persülfat 0.98 gr, Demir (II) sülfat

heptahidrat 0,2 gr olacak şekilde bir sentez yapılmış ancak katı parçacık oranı yüksek PSS kullanımından kaynaklı literatüre kıyasla fazla olduğu için oranlarda revizyona gidilmiş ve yeni hesaplamayla sentez gerçekleştirilmiştir..

Sentez toplamda 120 mL olacak şekilde optimize edilmiştir. EDOT monomeri 0.6 gr (ağırlıkça %0.5), 2.00128 gr PSS içeren toplam 11.11828 g PSS sulu çözeltisi PSS (%wt 1.67) (PSS/EDOT molar oranı 2.3 olacak şekilde), sodyum persülfat 1.2245 gr, demir (II) sülfat heptahidrat 0,24 gr tartılmıştır. Mezür yardımıyla toplamda 80 mL olmak üzere her bir kimyasal için ayrı ayrı 20 mL deiyonize su ölçülmüş ve farklı beherlere aktarılmıştır. Kimyasallar 20 mL deiyonize su içeren beherlere aktarıldıktan sonra manyetik karıştırıcıda 1 saat karıştırılmıştır.



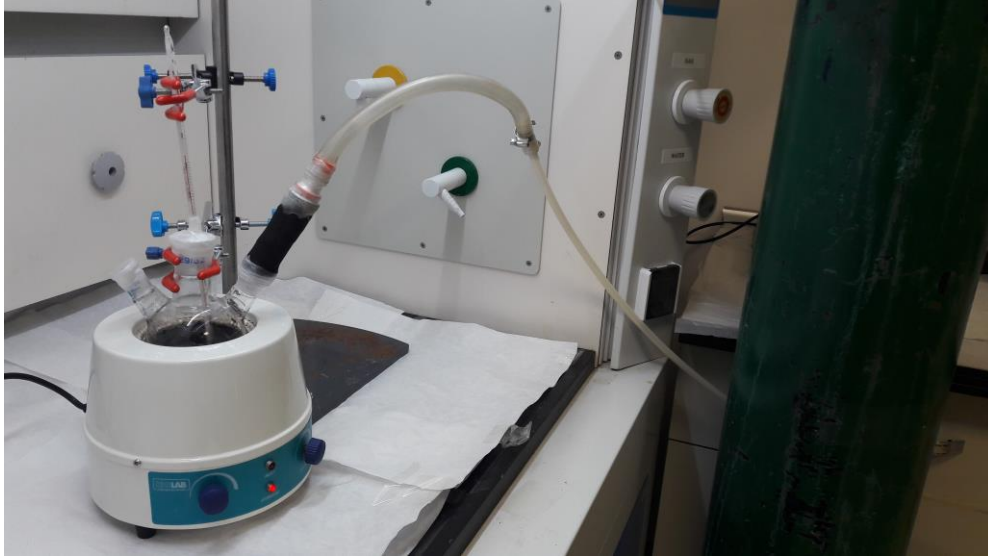
**Şekil 3.1.** PPSD sentezi öncesi 1 saat ayrı kaplarda karıştırılan 4 kimyasal.

1 saat sonrasında beherlerdeki sulu çözeltiler üç boyunlu jöjeye aktarılmış ve çözelti toplamda 120 mL olacak şekilde deiyonize su ile tamamlanmıştır. Üç boyunlu jöjenin sol ucundan inört ortam sağlaması için azot gazı akış hortumu bağlanmış, tepe ucundan cam termometre sulu karışıma temas edecek şekilde sabitlenmiş ve hava giriş-çıkışını önlemek için tepe ucu parafilmle tamamen kapatılmış, sağdaki kalan son ucu ise parafilm ile kapatıldıktan sonra içeri verilen azot gazının yavaş bir şekilde çıkış yapabilmesi ve başka bir kontaminasyon faktörünün veya havanın içeri girmesini önlenmesi amacıyla şırınga iğnesi ile küçük delikler açılarak senteze hazır hale getirilmiştir.



**Şekil 3.2.** PPSD Sentezi üç boyunlu joje sistemi.

Joje manyetik karıştırıcı üzerine yerleştirilmiş ve termometrede 25°C değerinde sabitlendikten sonra azot gazı açılmıştır. Reaksiyon, kuvvetli manyetik karıştırma ve sürekli azot gazı akışında oda sıcaklığında 24 saat devam ettirilmiştir. 24 saatin sonunda elde edilen PPSD başka bir behere aktarılarak sentez sonlandırılmıştır. Sentezlenen sulu dispersiyondan cam deney tüplerine, ilerleyen süreçlerde yapılacak analizler için (bekletilecek numuneler) numuneler alınmıştır.



**Şekil 3.3.** PPSD genel sentez düzeneği.

Sonrasında, reaksiyon sırasında oluşan sulu dispersiyondaki Sodyum, Demir ve Sülfat iyonları, anyon ve katyon değişim reçineleri ile uzaklaştırılmıştır.

İyon değişimi sonrası, reçine ile muamele edilmeden önce dispersiyondan alınan numuneler ile iyon değişimi gerçekleştirilmiş numunelerin atomik absorpsiyon spektroskopisi, pH ölçümleri, Uv-vis spektroskopileri, FTIR analizleri zeta potansiyel ve parçacık boyut dağılımı analizleri tamamlanmıştır. Ayrıca sentez sonrası sulu dispersiyondaki katı parçacık oranı hesaplanmıştır.

Sürecin devamında, PPSD'den aşağıda bahsedilmiş katkı madde eklentileriyle karıştırılmak üzere belirli miktarlarda katı parçacık içerecek şekilde belirli miktarlarda dispersiyon çekildikten sonra, PPSD liyofilize edilerek kurutulmuş ve  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edilmiştir.

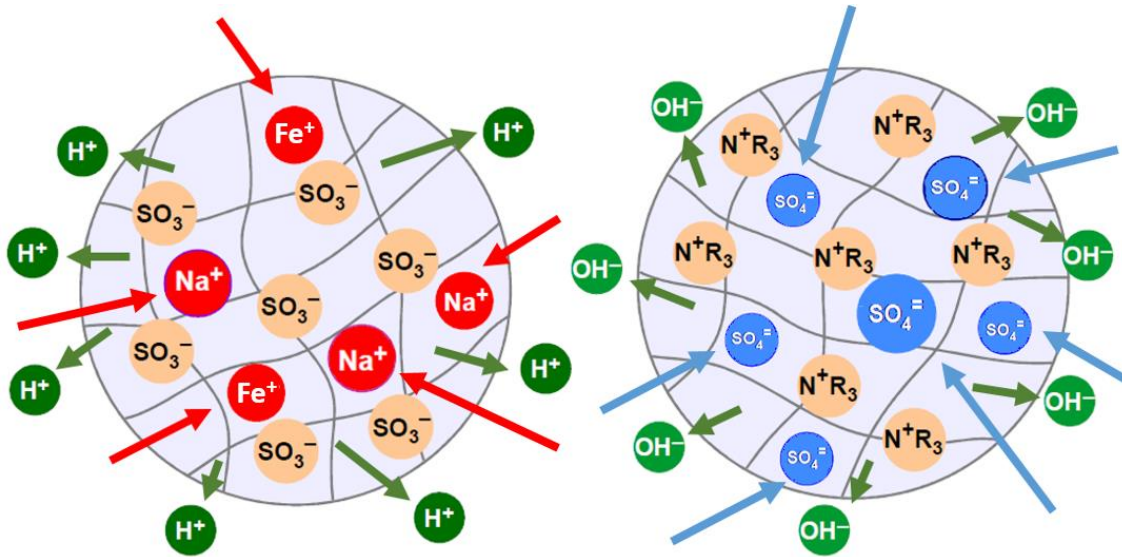
#### **3.4.1.1 PPSD İyon Değişim Çalışmaları ve Optimizasyonu**

Anyon ve katyon değişim reçinelerinin kullanım zorunluluğu, PPSD sentezi sırasında dispersiyonda oluşan Sodyum, Demir ve Sülfat iyonlarından kaynaklanmıştır. Bu iyonların varlığı hem kendi dispersiyonunun hem de ondan elde edilmiş karışımların dispersiyonlarında agrega oluşumu, pH değişimi gibi etkiler yapabilmekte ayrıca bunlardan oluşturulan polimer filmlerde de iletkenliğin ve film stabilitesinin etkilenmesine sebep olmaktadır. Sülfat anyonunun bir katkı

maddesi olarak sentez sırasında reaksiyona katılması polimer iletkenliğini önemli ölçüde iyileştirse de reaksiyon sonrası bu anyonların dispersiyondan uzaklaştırılması polimer yapısı için gereklidir [97]. Bu iyonları dispersiyondan uzaklaştırmak için anyon değişim reçinesi ve katyon değişim reçinesi kullanılmıştır.

Katyon değişim reçinesi kuvvetli asit reçinesidir ve fonksiyonel grup olarak Sülfonik Asit ( $\text{SO}_3^-$ ) içermektedir. HCl ile aktifleştirilerek kullanılır ve  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Na}^+$  ve  $\text{Mg}^{+2}$  katyonlarını toplarken  $\text{H}^+$  katyonu salarak iyon değişimini gerçekleştirir.

Anyon değişim reçinesi ise zayıf baz reçinesidir ve fonksiyonel grup olarak üçüncül amin ( $\text{N}^+\text{R}_3$ ) içermektedir. NaOH ile aktifleştirilerek kullanılır ve  $\text{SO}_4^{-2}$  toplarken  $\text{OH}^-$  anyonu salarak iyon değişimini gerçekleştirir.



Şekil 3.4. İyon Değişim Reçinesi Çalışma Prensibi [98].

Tez kapsamında denenen birinci ana yöntem, literatürdeki klasik iyon değişim kromatografi kolonu ile iyon değişim işlemleridir. Bu yöntemde belirli sorunlar ortaya çıkmıştır. Dispersiyondaki katı nanopartiküller, dispersiyon kolona yüklenip aşağı yöne doğru akışa geçtiğinde, kolona doldurulan reçinelere yapışmış ve elde edilen süzüntü dispersiyon içerisinde katı parçacık miktarında kayıp yaşanmıştır. Reçinelere, nanopartikülleri ayırmak için denenen yıkama



metotlarında da yüzde yüz verim alınamamış, tüm partiküller geri elde edilemediği gibi PPSD kompozisyonu ve su oranları da değişime uğramıştır.

İkinci ana yöntem olarak iyon değişim reçineleri, direkt dispersiyonun içerisine aktarılmış ve manyetik karıştırıcıda karıştırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu yöntemde de belirli sorunlar ortaya çıkmıştır. Karıştırma işlemi sırasında bazı reçinelerin ufak parçalara ayrıldığı görülmüş ve karıştırma durdurulduktan sonra, dispersiyonlar ile reçineler yine ayrıştırılmaz hale gelmiştir. Reçineleri dispersiyondan ayırmak için 5 farklı alt yöntemle başvurulmuştur.

İlk alt yöntem vakum filtrasyon yöntemidir. Bir vakum pompası, nuçe erlenin yan koluna bir boru vasıtasıyla bağlanarak hava çekişi sağlanmıştır. Erlen ağzına da belirli gözenek boyutuna sahip membran hiç boşluk kalmayacak şekilde yerleştirilmiş ve dispersiyon bu membran üzerine dökülmüştür. Vakum pompası başlatılmış ve dispersiyonun membran üzerinden süzülerek erlene toplanması hedeflenmiştir. Bu işlemde de reçineler membran gözeneklerini tıkadığı için katı partiküller membranda toplanmış ve erlene su ile birlikte aktarılamamıştır. Ayrıca bu işleme, partiküller kurutulduktan sonra toplandığı için, bir nevi membran üzerinde kurutma prosesi dahil olduğundan tercih edilmeyen bir yöntem olmuştur.

İkinci alt yöntem olarak elekten süzme yöntemi denenmiştir. Bu yöntemde, giderek daralan gözenek boyutlarına sahip elekler alt alta konularak dispersiyon en üst elekten dökülmüş ve en alttaki eleğin altından dispersiyon toplanmaya çalışılmıştır ancak elek gözenekleri de reçinelerden dolayı tıkanmış ve hem sıvı hem de katı olarak dispersiyonda kayıp yaşanmıştır. Ayrıca metal olan eleğe partiküller tutunarak boş gözeneklerden geçememiştir.

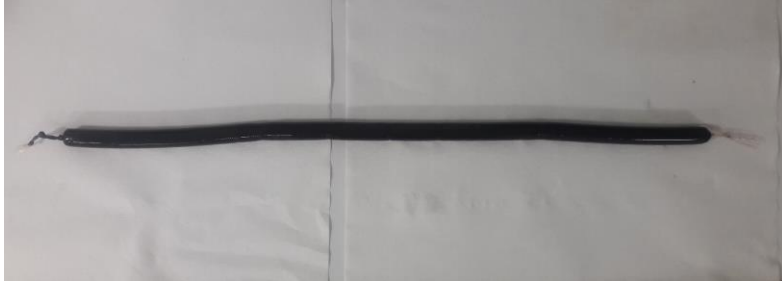
Üçüncü alt yöntem, şırınga filtrasyonudur. Membran üzerinde çapı belli olan şırınga iğneleri ile delikler açılmıştır. Membran, bir şırınganın tabanına boşluk bırakmadan oturacak şekilde makasla kesilmiş ve şırınga kovanının yüzeyine oturtulmuştur. Reçineleri de içeren dispersiyon bu şırıngaya aktarılmış ve şırınga pistonuyla dispersiyon sıkıştırılmıştır. Membran, reçineleri tuttuğu gibi partikülleri de tutmuştur ve bu nedenle bu yöntemden de vazgeçilmiştir.

Dördüncü alt yöntem olarak şırınga ucuna iğnesi takılarak dispersiyon şırıngaya çekilmeye çalışılmış ancak reçine hidrofiliği dolayısıyla partiküller ve

dispersiyonun sıvı kısmı reçinelere yapışık kalmış ve yine katı parçacık ve sıvı kaybı yaşanmıştır.

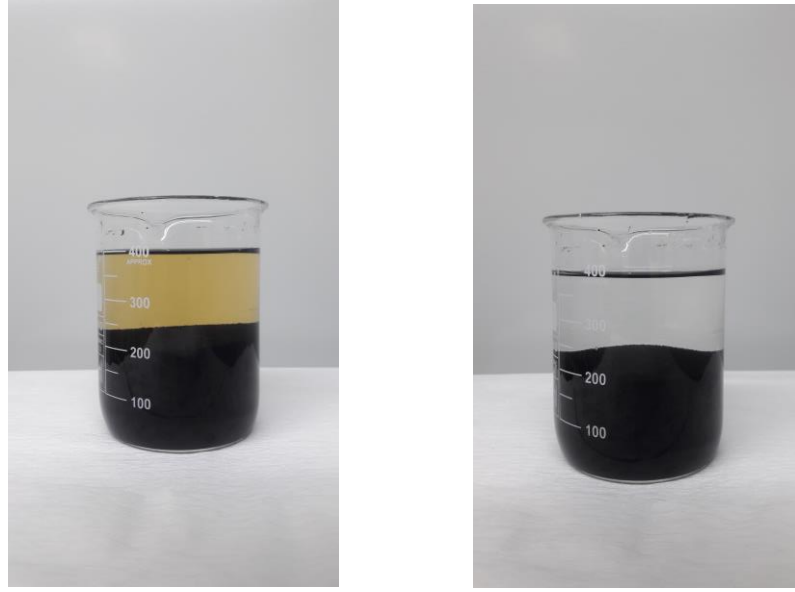
Beşinci alt yöntemde ise reçineli dispersiyon, ayırma hunisine aktarılmış ve vana çok küçük bir boşluk kalacak şekilde açılarak dispersiyon aşağıya konulan beherde toplanmaya çalışılmıştır. Ancak bu yöntemde de kolon yönteminde olduğu gibi reçineler ayırma hunisinin dibine çökerek hem partikülleri tutmuş hem de bir zaman sonra vanayı tıkararak ayırma işlemini engellemiştir.

Tüm bu sorunların önüne geçmek için en son denenen yöntem diyaliz membranı kullanımınıdır. Bu yöntemde, dispersiyonların reçinelerle direkt temasları, iyon değişim reçinelerinin geniş bir cam kaba tartılarak konulması (katyon değişim reçinesi 150 gr, anyon değişim reçinesi 150 gr) ve PPSD'nin de diyaliz membranına doldurulması ve cam kaba yerleştirilmesi suretiyle kesilerek sağlanmasıdır.



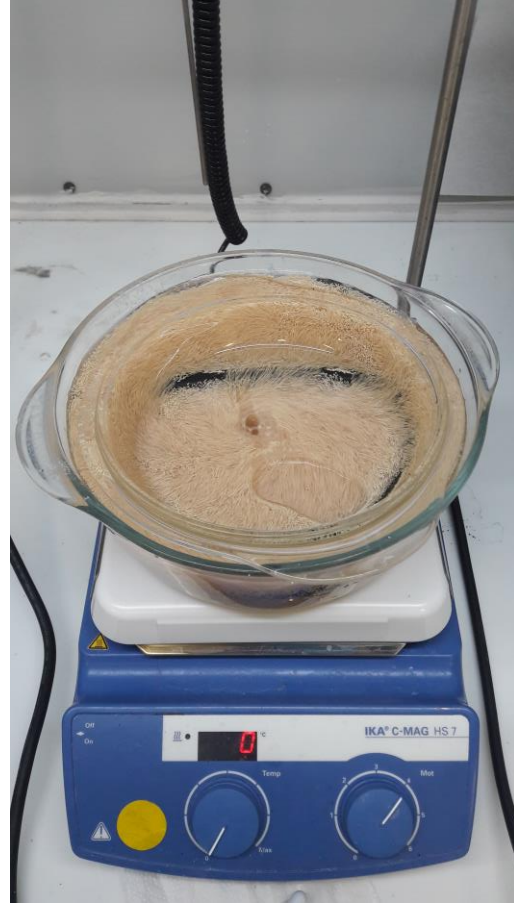
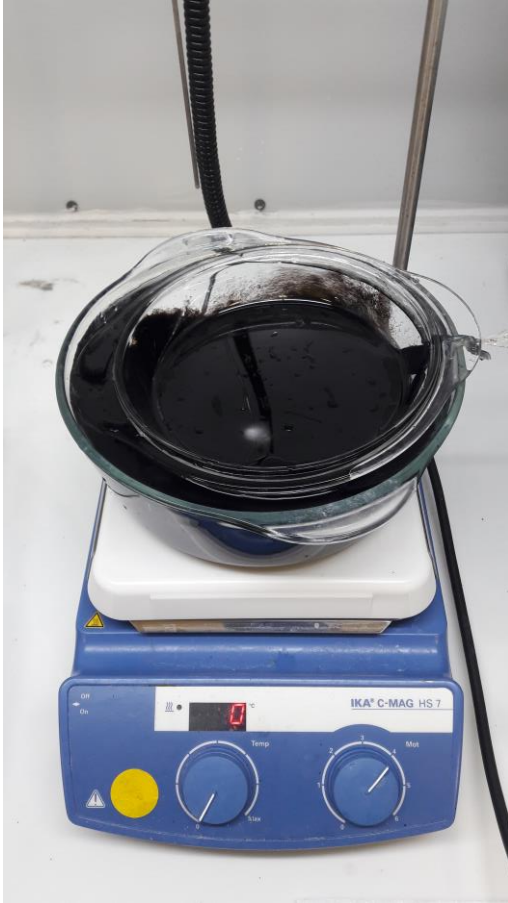
**Şekil 3.5.** PPSD'nin diyaliz membranına aktarılmış hali.

Reçineler öncelikle deiyonize su ile, suyun rengi şeffaflaşana kadar birkaç defa yıkanmıştır. Sonrasında katyon reçinesi %5'lik HCl çözeltisi ile, anyon reçinesi 1 N'lik NaOH çözeltisi ile aktive edilmiştir.



**Şekil 3.6.** Katyon değişim reçinesinin deiyonize su ile 1.yıkanması (solda) ve son yıkanması (sağda).

Sonrasında reçineler cam kaba aktarılmıştır (önce katyon değişim reçinesi sonrasında anyon değişim reçinesi uygulanmıştır). Diyaliz membranına doldurulan PPSD hacmi 122 mL'dir. Cam kaba 500 mL deiyonize su eklenmiştir. İyon değişim işlemi, manyetik karıştırıcıda, kuvvetli karıştırma altında ve oda sıcaklığında her bir reçine tipi için 12 saat sürdürölmüş ve cam kaptaki deiyonize su, deney boyunca saat başı yenisiyle tazelenmiştir.



**Şekil 3.7.** Diyaliz membranına aktarılmış PPSD'nin deiyonize su içerisindeki iyon değişim reçineleri içeren cam kapta manyetik karıştırma altındaki görünümü. (Soldaki katyon değişim reçinesi sistemi. Sağdaki anyon değişim reçinesi sistemi.)

Diyaliz membranıyla iyon değişimi yöntemi sayesinde reçine ve dispersiyon nanopartiküllerinin temasları kesilmiş ve iyon değişimi membran gözenekleri üzerinden sağlandığı için herhangi bir fiziki temas ve bundan kaynaklanan sorunla karşılaşılmamıştır.

#### **3.4.1.2. PPSD/BİS**

PPSD'den kuvvetli manyetik karıştırma altında iken 16.83 mL (16 gr) cam pipetle alınmıştır ve BİS ağırlıkça %20 olacak şekilde (4 gr) hassas terazide ölçülerek ikisi de bir behere eklenmiştir. Oda sıcaklığında 2 saat manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılmıştır. PPSD/BİS bu işlemlerden sonra liyofilize edilerek kurutulmuş ve -80°C'de muhafaza edilmiştir.

BİS çok hidrofilik bir kimyasal olduğu için çok hızlı bir şekilde havadaki nemden etkilenecek katı formunu kaybetmeye ve nem tutmaya başlamaktadır. Bu nedenle BİS tartımı ve dispersiyonlara eklenme süreci mümkün olan en hızlı şekilde tamamlanmış ve böylece istenilen doğru miktarlarda BİS kullanılabilmiştir.

#### **3.4.1.3. PPSD/GLİ**

PPSD'den kuvvetli manyetik karıştırma altında iken katı parçacık miktarı 0.42 gr olacak şekilde 15 mL dispersiyon cam pipetle alınmış ve PEDOT:PSS - Gliserol kuru ağırlığı 1:16 (%wt) olacak şekilde 6.32 gr (5.32 mL) Gliserol de hassas terazide tartılarak ikisi de bir behere eklenmiş ve oda sıcaklığında 2 saat manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılmıştır. Bu işlemlerden sonra PPSD/GLİ liyofilize edilerek kurutulmuş ve -80°C'de muhafaza edilmiştir.

Gliserol, yüksek viskoziteye sahip sıvı formda bir kimyasal olduğu için, PPSD'ye katılma miktarına göre PPSD/GLİ viskozitesini de arttırmaktadır. Bu nedenle farklı miktarlarda Gliserol eklentisi denenmiştir. Artan gliserol yoğunluğunda, dispersiyonların karıştırılması zorlaşmış hatta bazı miktarlarda manyetik karıştırıcı çalışamaz hale gelmiş ve bu nedenle homojen bir karışım elde edilmesi mümkün olmamıştır. Bunun sonucunda Gliserol miktarlarında revizyona gidilmiş ve oranları azaltılarak hem homojen bir karıştırma süreci sağlanmış hem de malzeme özelliklerine istenilen katkı sağlanmıştır.

#### **3.4.1.4. PPSD/BİS/GLİ**

PPSD'den kuvvetli manyetik karıştırma altında iken 16.83 mL (16 gr) cam pipetle alınmış, ağırlıkça (%wt) 20 olacak şekilde 4 gr BİS hassas terazide ölçülmüş ve kuru ağırlık üzerinden 1:16 oranında olacak şekilde 7.52 gr (5.96 mL) Gliserol eklenmiş ve bu üç kimyasal bir behere alınmıştır. Sonrasında 5 saat manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Karıştırma işleminden sonra PPSD/BİS/GLİ liyofilize edilerek kurutulmuş ve -80°C'de muhafaza edilmiştir.

Yukarıdaki başlıklarda da bahsedildiği gibi Gliserol miktarı, PPSD/BİS/GLİ için de optimize edilmiştir. Başlangıçtaki çalışmalarda önce kuru ağırlık üzerinden

Gliserol eklenmiş sonrasında da toplam ağırlık üzerinden BİS eklentisi gerçekleştirilmiştir. Bu durumda kullanılacak olan BİS miktarı arttığı için, literatüre göre dispersiyon iletkenliği optimum seviyeden uzaklaşmaya başlamaktadır.

Ayrıca aynı hesaplamalarla önce toplam ağırlığa göre BİS sonra kuru ağırlık üzerinden gliserol eklentisi yapıldığı takdirde yine yüksek viskoziteden kaynaklanan sorunlarla karşılaşmıştır. Bu nedenle BİS ve Gliserol eklentileri birbirlerinden bağımsız olarak yapıp yüksek viskoziteden kaynaklı sorunların önüne geçilmiş ve aynı zamanda iletkenlik açısından daha verimli bir dispersiyon içeriği elde edilmiştir.

### **3.4.2. PEHE**

1 gr EDOT ve ağırlıkça (%wt 17.6) Heparin, 1,5 eşmolar oranda Amonyum Persülfat (2,405 gr), katalitik miktarda (%10 üzerinden hesapla 0.358 g) Demir (III) Sülfat ve 100 mL deiyonize su kullanılmıştır. Önce Heparin 100 mL deiyonize suya eklenerek manyetik karıştırıcı yardımıyla 15 dakika karıştırılmıştır. Heparin'in eklenmesinden deney sonuna kadar beherin etrafı alüminyum folyo ile kapatılarak ışık görmesi engellenmiştir. 15 dakika sonrasında EDOT eklenmiş ve bundan da 15 dakika sonra Amonyum Persülfat ve Demir (III) Sülfat eklenmiştir. Toplamda 48 saat kuvvetli karıştırma altında reaksiyon sürdürülmüştür. 48 saatin sonunda elde edilen PEHE başka bir behere aktarılarak sentez sonlandırılmıştır. Dispersiyondan cam deney tüpüne, ilerleyen süreçlerde yapılacak analizler için kontrol grubu numuneleri alınmıştır.

Kontrol gurubu numuneleri ile pH ölçümleri, Uv-vis spektroskopileri, FTIR analizleri, zeta potansiyel ve zeta parçacık dağılımı analizleri tamamlanmıştır. Ayrıca sentez sonrası sulu dispersiyondaki katı parçacık oranı hesaplanmıştır

Sürecin devamında, PEHE'den aşağıda bahsedilmiş katkı madde eklentileriyle karıştırılmak üzere belirli miktarlarda katı parçacık içerek şekilde belirli miktarlarda dispersiyon çekildikten sonra, PEHE liyofilize edilerek kurutulmuş ve -80°C'de muhafaza edilmiştir.

### **3.4.2.1. PEHE/BİS**

PEHE'den kuvvetli manyetik karıştırma altında iken 15.93 mL (16 gr) cam pipet ile alınmıştır ve BİS ağırlıkça %20 (4 gr) olacak şekilde hassas terazide ölçülerek ikisi de bir behere eklenmiştir. Oda sıcaklığında 2 saat manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılmıştır. PEHE/BİS bu işlemlerden sonra liyofilize edilerek kurutulmuş ve -80°C'de muhafaza edilmiştir.

### **3.4.2.2. PEHE/GLİ**

PEHE'den kuvvetli manyetik karıştırma altında iken katı parçacık miktarı 0.594 gr olacak şekilde 15 mL dispersiyon cam pipetle alınmış ve PEHE - Gliserol kuru ağırlığı 1:16 olacak şekilde 9.5 gr (7.523 mL) Gliserol de hassas terzide ölçülerek ikisi de bir behere eklenmiş ve oda sıcaklığında 2 saat manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırılmıştır. Bu işlemlerden sonra PEHE/GLİ liyofilize edilerek kurutulmuş ve -80°C'de muhafaza edilmiştir.

### **3.4.2.3. PEHE/BİS/GLİ**

PEHE'den 15.93 mL (16 gr) cam pipetle alınmış, ağırlıkça (%wt) 20 olacak şekilde 4 gr BİS hassas terazide ölçülmüş ve kuru ağırlık üzerinden 1:16 oranında 10.08 gr (7.99 mL) Gliserol hassas terazide ölçülerek eklenmiş ve bu üç kimyasal bir behere alınmıştır. Sonrasında 5 saat manyetik karıştırıcı yardımıyla karıştırma işlemi gerçekleştirilmiştir. Karıştırma işleminden sonra PEHE/BİS/GLİ liyofilize edilerek kurutulmuş ve -80°C'de muhafaza edilmiştir.

### **3.4.3. Liyofilizasyon Optimizasyonu**

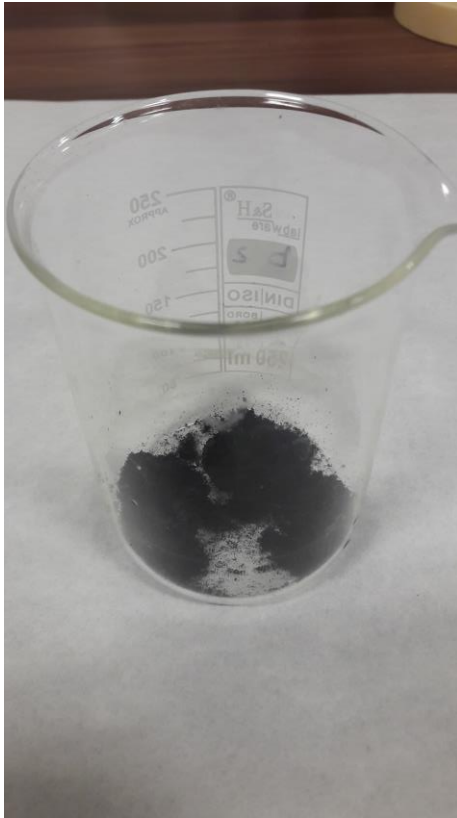
PPSD ve PEHE'nin en iyi şekilde kurutulması parçacık oran tayini açısından ve ilerleyen adımlarda karıştırılacak oldukları kimyasal katkılarla olan davranışları açısından büyük öneme sahiptir.

Dispersiyonlar liyofilizasyon işlemi öncesi -80 °C'de 12 saat bekletilmiş ve ardından liyofilizatöre yerleştirilerek düşük basınç altında (0.080 mbar) ve düşük sıcaklıkta (-80°C) dondurularak kurutma işlemine maruz bırakılmıştır. Bu

uygulamadaki amaç, dispersiyon halinde bekleyen dispersiyon nanopartiküllerinin belirli bir süre sonrasında agrega olup birleşmesinin önüne geçmek ve saklama ömrünün uzatılırken malzeme özelliklerinin de görece daha stabil kalmasını sağlamaktır. Elde edilen dispersiyonların miktarlarına göre donma süreleri değişmiş ancak ortalama olarak 72 saat içerisinde tamamen kuruma sağlanmıştır. Liyofilize edilen malzemelerin bazıları kurutulmuş peletler halinde bazıları ise hafif pamuk kıvamında malzemeler halinde  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edilmiştir. Sadece Gliserol eklentili dispersiyonlar tam olarak kurutulmamış ve çok viskoz bir sıvı halinde kalmışlardır. Gliserol eklentili dispersiyonlar da bu viskoz formda  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edilmiştir.

#### 3.4.4. Liyofilize Edilmiş Polimerlerin Redisperse Edilmesi

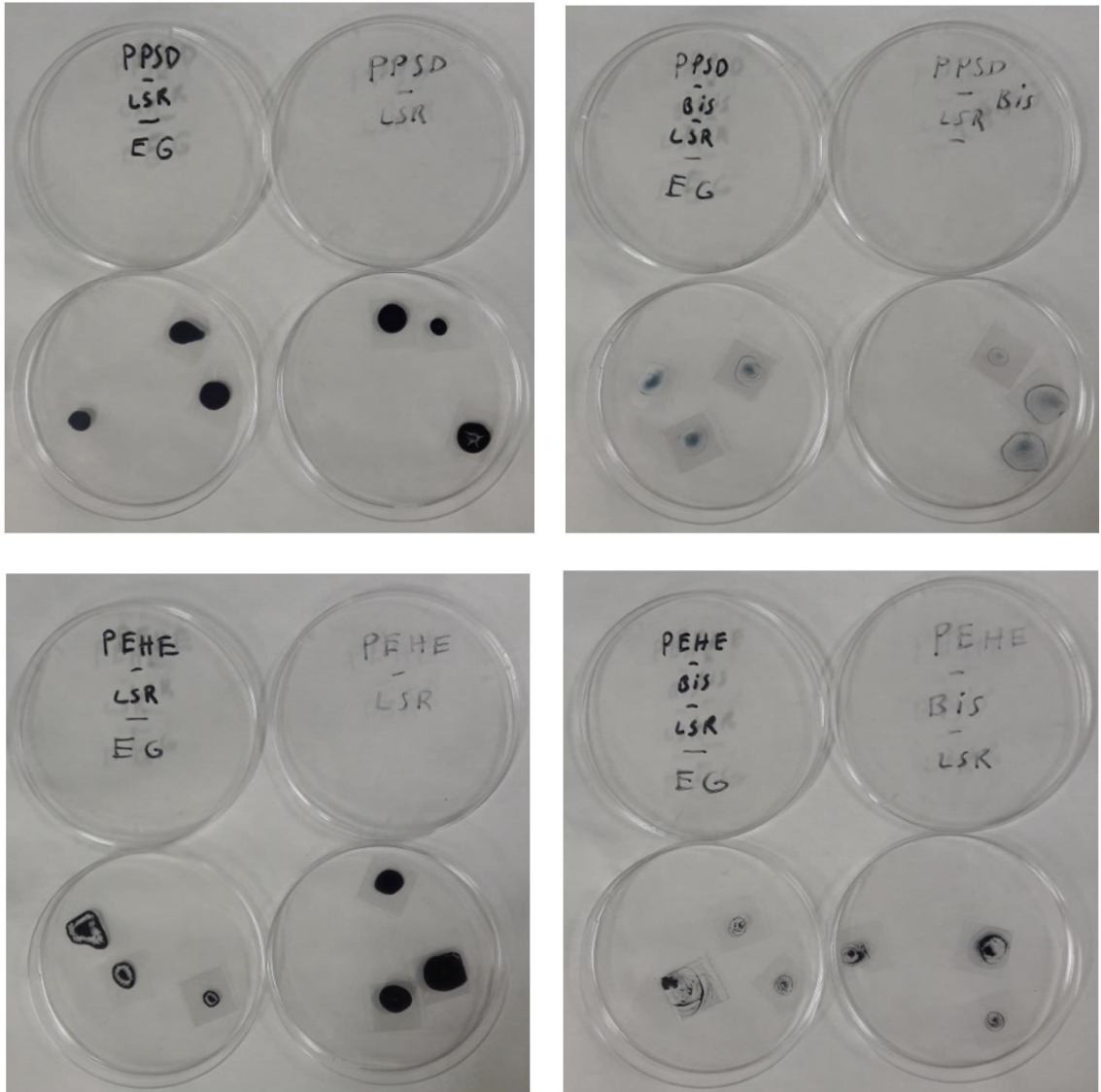
Liyofilize edilerek  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edilmiş polimerler, film elde etme çalışmalarında kaplama yapılacağı zaman redisperse edilerek sulu dispersiyon formuna geri getirilmiş ve spin-coat işleminde bu halleri kullanılmıştır.



**Şekil 3.8.** Liyofilize edilmiş PPSD-İDS (Solda) ve redisperse edilen PPSD-İDS (Sağda).



Kuru polimerler tartılmış ve sonuçlar kısmında verilmiş olan katı parçacık oranlarında olacak şekilde deiyonize suya eklenerek overhead karıştırıcı ile 700 rpm'de oda sıcaklığında 24 saat karıştırılmıştır. Elde edilen sulu redispersiyonlardan çeşitli karakterizasyon analizleri için numuneler alınmış ve Etilen Glikol : sulu dispersiyon oranı ağırlıkça 1:5 olacak şekilde EG eklenerek direkt kaplama işlemlerinde kullanılmıştır.



**Şekil 3.9.** Etilen Glikol eklenmiş ve eklenmemiş PPSD ve PEHE gruplarının LSR numunelerin mikroskop lameline damla şeklinde dökülmüş ve gece boyunca kurutulmuş halleri.

### **3.5. Yalıtkan Polimerlerin Hazırlanışları ve Optimizasyonları**

Tez kapsamında yalıtkan ve esnek polimer olarak kullanılan PDMS, yalıtkan ve esnek olmayan fakat PDMS ile esneklik ve biyouyumluluk açısından kıyaslamak adına teze dahil edilen PLLA polimerleri, hazır ürün olarak satın alınmıştır.

#### **3.5.1. PLLA Polimeri**

PLLA polimeri, kloroform eklentisiyle viskoz bir hale gelen granül polimer olarak tedarik edilmiştir. PLLA granülleri gece boyunca 80°C'de bir vakumlu fırında kurutulmuştur. PLLA polimeri, PLLA:Kloroform ağırlıkça 1:10 oranında kullanılarak kloroform içerisinde oda sıcaklığında 4 saat manyetik karıştırma altında çözülmüştür. PLLA tamamen çözüldükten sonra çözelti, kabarcık oluşumunu önlemek amacıyla gece boyunca +4°C buzdolabında bekletilmiştir.

Ertesi gün soğuk PLLA-Kloroform çözeltisi 3B kalıp tasarımın üzerine 1 mL olarak pipetle dökülmüş ve 4 saat PLLA'nın kuruması beklenmiştir. Bistüri ile 3B kalıbın uçlarından kesilerek kalıptan kaldırılmış ve bu işlemler sonucunda PLLA film elde edilmiştir.

#### **3.5.2. PDMS Polimeri**

PDMS polimeri, polimer ve polimerleştirici kimyasal kür ile beraber tek pakette bir bariyerle ayrılmış şekilde kit halinde tedarik edilmiştir. PDMS ve kürleştirici, tedarikçi firmanın tavsiye ettiği 1:10 oranında olmak üzere karıştırılarak elde edilmiştir.

Viskoz bir sıvı halde olan PDMS polimeri, 3B kalıp üzerine 1 ml dökülmüş ve 24 saat polimerleştirme işleminin tamamlanması beklenmiş, bistüri ile 3B kalıbın uçlarından kesilerek kalıptan kaldırılmış ve bu işlemler sonucunda PDMS film elde edilmiştir.

### **3.6. Film Elde Etme Çalışmaları ve Optimizasyonu**

İletken ve yalıtkan polimerlerin birleştirilmesi aşamasında çeşitli yöntemler denenmiştir. Aşağıda çalışılmış kompozit film elde etme yöntemleri anlatılmıştır.

1.yöntem olarak bütün dispersiyonlar, oksijen plazma uygulanmış cam mikroskop lamellerine spin-coating yöntemiyle döndürülerek kaplanmıştır. Bu yöntemde dispersiyonlar cam lamellere tam olarak homojen bir şekilde kaplanamamış ve üzerlerine PDMS ve PLLA polimerleri dökülüp vakumlu fırında 80-90°C'de tavlandıktan sonra iletken filmlerin yalıtkan filmlere transferi ya hiç gerçekleşmemiş ya da iletken polimer filmlerin formu bozulup birbirinden bağımsız bölümler şeklinde transfer olmuştur. O nedenle bu yöntemle kompozit filmler elde edilememiştir.

2.yöntem olarak PDMS ve PLLA polimerleri cam lameller üzerine dökülmüş ve gece boyunca bekletilmiş ve sonrasında vakumlu fırında tavlantı yapılmıştır. Filmler katı forma ulaştıklarında üzerlerine CO<sub>2</sub> lazer ile elektronik tasarım tarama modunda işlenmiş ve sonrasında bu kanallara sulu dispersiyonlar dökülerek kompozit film elde edilmeye çalışılmıştır. Bu yöntemde de en büyük sorun PDMS ve PLLA polimerlerinin, çeşitli güç ve hız parametre çalışmalarına rağmen, lazer ile etkileşime geçtiklerinde yanmaları ve deforme olmalarıdır. Bu nedenle bu yöntemden de vazgeçilmiştir.

3.yöntem olarak 3B yazıcı ile elektronik tasarımın iletken kısmı PETG malzemesinden basılmış, sulu dispersiyonlar oksijen plazma uygulanmış cam mikroskop lamellerine spin-coating yöntemiyle döndürülerek kaplanmış ve 3B elektronik tasarım kalıbı spin-coating yapılmış cam lamel üzerine yerleştirilmiştir. Sonrasında CO<sub>2</sub> lazer ile bütün cam lamel yüzeyi tarama modunda işlenmiş ve 3B kalıp kaldırıldığında altında iletken tasarım lamel üzerinde korunmuş halde kalmıştır. Bu lameller üzerine PDMS ve PLLA polimerleri dökülmüş ve vakumlu fırında 80-90°C'de tavlandıktan sonra iletken filmlerin yalıtkan filmlere transferi ya hiç gerçekleşmemiş ya da elektronik tasarımın formu bozulup birbirinden bağımsız bölümler şeklinde transfer olmuştur. O nedenle bu yöntemle kompozit filmler elde edilememiştir.

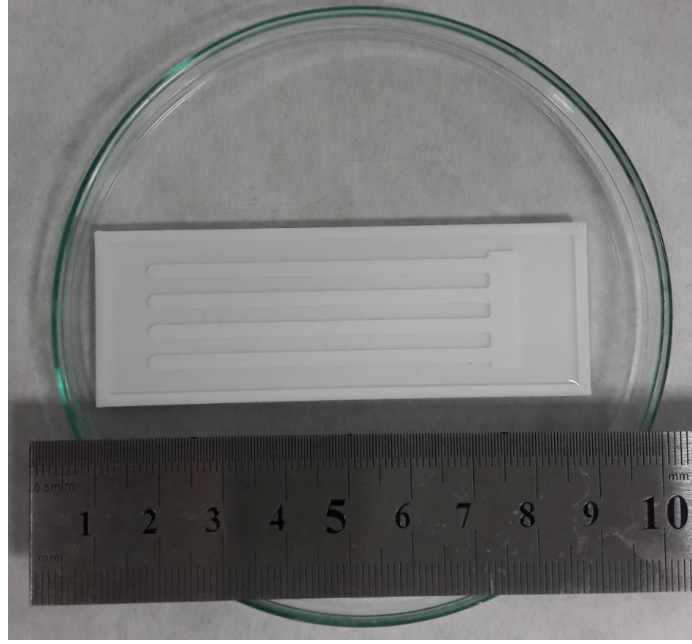
4.yöntem olarak PDMS ve PLLA filmler 3B kalıplara dökülmüş ve kalıptan söküldükten sonra elektronik tasarım kanallarına sulu dispersiyonlar drop casting (damla döküm) yöntemi ile dökülmüş ve gece boyunca oda sıcaklığında kurumaya bırakılmıştır. Kompozit filmlerin iletken polimer bölümleri homojen ve kararlı davranmasına rağmen PDMS ve PLLA polimerleri esnetildiğinde iletken polimerlerin doldurdukları elektronik kanallar çatlayarak birbirleri ile olan

bağlantıları kopmuş ve iletken polimerler PDMS ve PLLA yüzeyinden parça parça katı partiküller halinde düşmüştür. Bu yöntemle de işlevsel kompozit filmler elde edilememiştir.

Tez kapsamında kullanılan ve başarılı şekilde kompozit film elde edilebilen en verimli yöntem aşağıda açıklanmıştır. SolidWorks 2015 üzerinde özel olarak tasarlanmış kalıp 3B yazıcıda basılmış, yalıtkan polimerler sıvı halde bu kalıba dökülerek yalıtkan filmler oluşturulmuş, ardından sadece elektronik kanalların O<sub>2</sub> plazma ile muamele edilmesi ile yalıtkan film kanallarının hidrofiliği artırılmış, yalıtkan polimerler, sulu dispersiyonlara daldırılarak dope edilmiş ve kalıp tasarımında yer alan kanallar, spin-coat yapılması sureti ile iletken polimer ile kaplanmış ve kompozit filmler elde edilmiştir. Kalıp tasarımında lazer kullanılmadığı için lazerin polimerler üzerindeki potansiyel zararları ve polimerlerin birbirleri üzerine aktarılması problemlerinin önüne geçilmiş ve yekpare halde kompozit filmler elde edilmiştir.

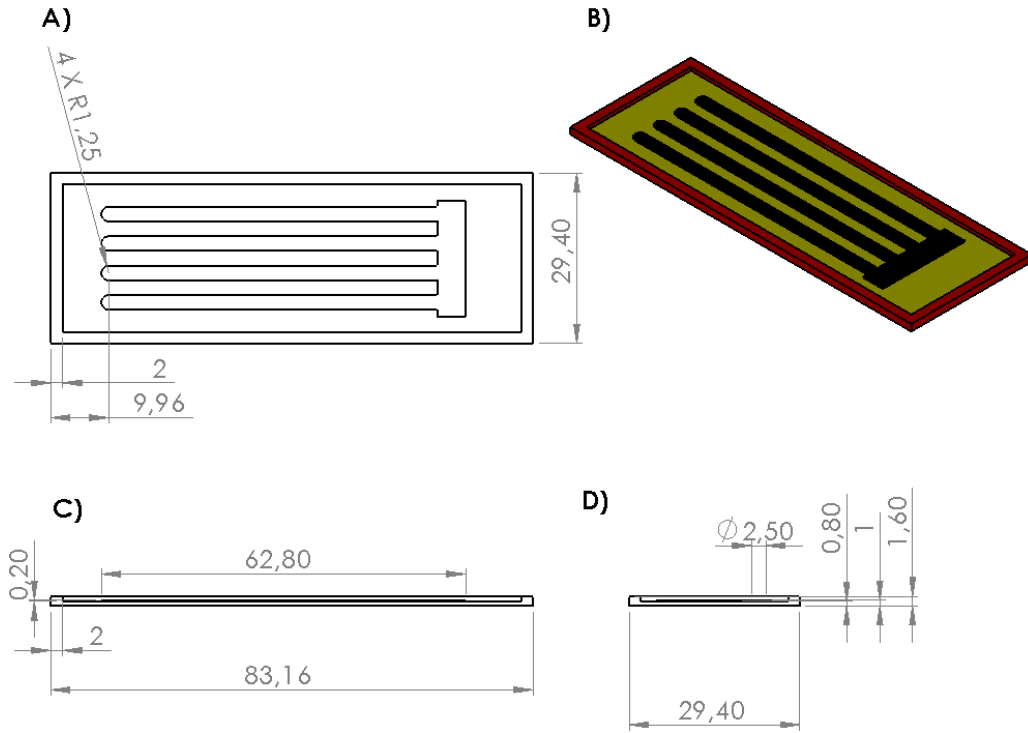
### **3.6.1. Elektronik Kanallara Sahip 3B Kalıp Tasarımı**

Yalıtkan polimerlerin dökülerek oluşturulacağı kalıp SolidWorks 2015 programında çizilmiştir. Aşağıdaki teknik resimde görüldüğü üzere, siyah bölüm elektronik tasarım, sarı bölüm kalıp yüzeyi ve kırmızı bölüm de kalıp duvarlarıdır. Kalıp duvarlarının, elektronik tasarımdan 0.60 mm yükseklik farkına sahip olmasının sebebi 0.20 mm yüksekliğe sahip elektronik kanallar ile 0.80 mm yüksekliğe sahip duvarlar arasında 0.60 mm'lik boşluk oluşması ve yalıtkan polimerlerin döküldüklerinde bu boşluğu doldurarak, yalıtkan film tabanının kanalları kapsayacak şekilde oluşmasının istenmesidir. Daha derin kanallar, filmlerin mekanik özelliklerini olumsuz etkileyebilmektedir.



Şekil 3.10. 3B basılmış PETG kalıp.

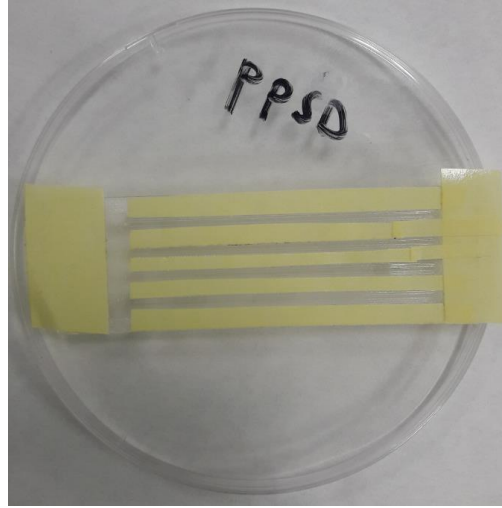
Yalıtkan filmler oluştuktan sonra kalıptan sökölerek ters çevrilmiş ve yüzeydeki iletken polimer kaplaması yapılacak 0.20 mm derinliğe sahip kalıp tasarımındaki kanallara spin-coating işlemi ile elektronik tasarım işlenmiştir.



**Şekil 3.11.** 3B PETG kalıbı ve içerisindeki elektronik tasarımı gösteren teknik resim çizimi. Ölçüler milimetre (mm) olarak kullanılmıştır. A) Üstten görünüm. B) İzometrik görünüm. C) Önden görünüm. D) Sol yandan görünüm.

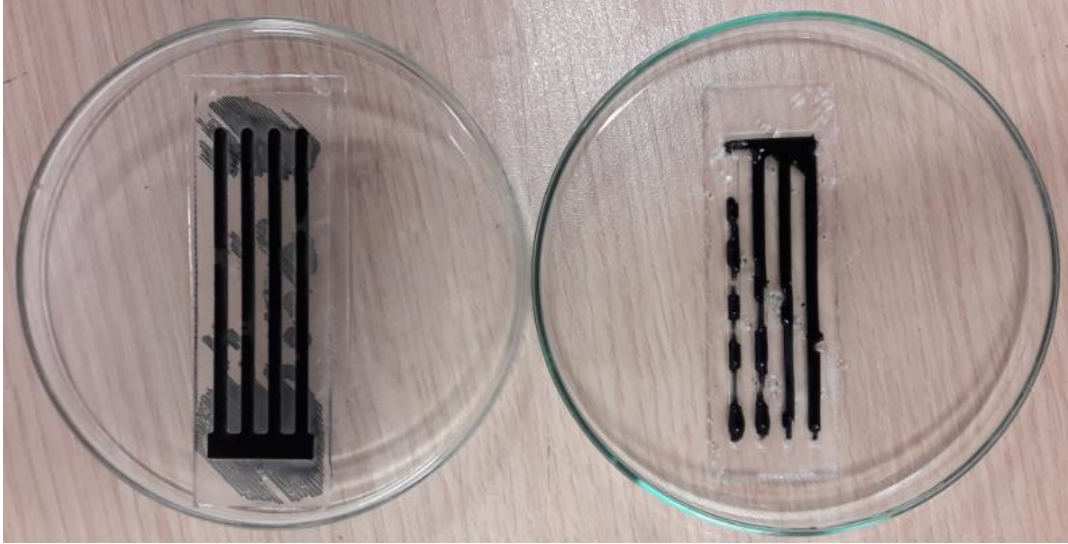
### 3.6.2. Oksijen Plazma İşlemi

Sulu dispersiyonların spin-coat yapılması öncesi, kaplama yapılacak yalıtkan filmler %70'lik etil alkolde bekletilmiş ve deiyonize su ile durulanarak temizlenmiştir. Ardından elektronik film kaplanacak polimer kanalları dışında kalan yalıtkan film yüzeyleri çift taraflı bant ile kapatılmıştır.



**Şekil 3.12.** Plazma öncesi, PDMS filmin iletken sulu dispersiyonların kaplanması istenen bölgeleri dışında kalan yerlerin çift taraflı bant ile kapatılmış hali.

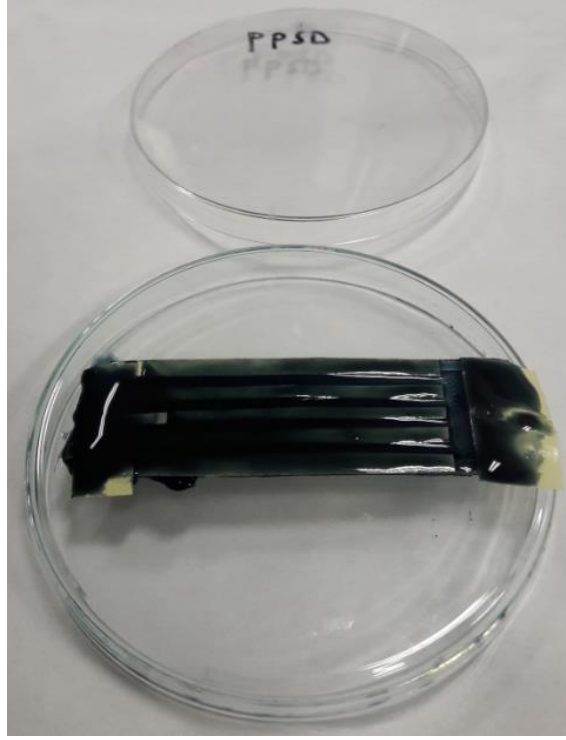
Oksijen plazmasına 5 dakika kadar maruz bırakılarak dispersiyonlar ile yüzey arasındaki etkileşimi kolaylaştırmak adına yüzey hidrofiliği artırılmış ve daha rahat bir kaplama yüzeyi sağlanmıştır.



**Şekil 3.13.** PPSD-İDS numunesinin plazma işlenmiş PDMS film (Solda) ve plazma işlenmemiş PDMS film (Sağda) üzerine dökülmüş hali.

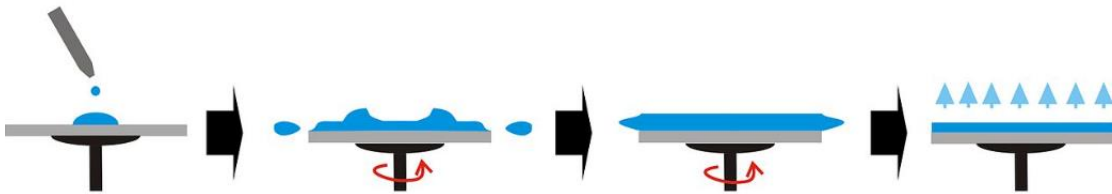
### 3.6.3. Spin-Coating ile İletken Filmlerin Eldesi

Sentezlenen bütün dispersiyonlar, yalıtkan polimer kanallarına spin-coating yöntemiyle döndürülerek kaplanmıştır. Spin-coating işlemi, bir yüzeyin rotasyona uğrarken bir sıvı ile kaplanması işlemidir. Kaplama işlemi için yalıtkan filmlerin kaplama yapılmayacak yüzeyleri, ev yapımı bir döner disk üzerine sabitlenmiş tablanın merkezine otoklav bandı ile yapıştırılmıştır. Lameller yapıştırılırken kaplama yapılacak yüzeyin kirletilmemesi adına herhangi bir temasın olmamasına dikkat edilmiştir. Filmler her bir dispersiyona daldırılmış (dope etme) ve ayrı ayrı toplamda 10 dakika oda sıcaklığında dispersiyonların kanallar ile etkileşmesine izin verilmiş ve ardından döner tabla fişe takılarak 0'dan 1000 rpm'e kadar dönme işlemi başlatılmıştır. 10'ar saniyelik periyotlar ile 5 defa olmak üzere spin-coating işlemi durdurularak yeniden başlatılmıştır.



**Şekil 3.14.** Çift taraflı bant ile kaplanmış ve O<sub>2</sub> plazmasına maruz bırakılmış PDMS filminin PPSD-IDS içerisine daldırıldıktan sonraki hali.

Sonrasında filmler tekrar dispersiyonlara daldırılarak (redope) üstteki protokolde yapıldığı gibi 10'ar saniyelik periyotlar ile 5 defa olmak üzere spin-coating işlemi durdurularak yeniden başlatılmış ancak son döndürme işlemi 4500 rpm'e çıktıktan sonra durdurularak tamamlanmıştır.



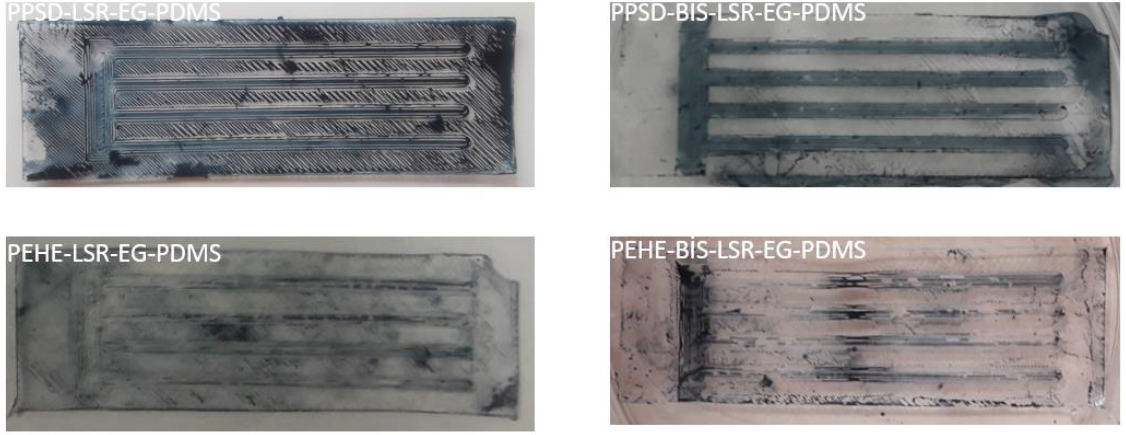
**Şekil 3.15.** Spin-coat işleminin çalışma prensibi [99].

Dönme işlemi sırasında, kanallara pipetlenen dispersiyonlar, merkezkaç kuvveti sebebiyle dışa doğru savrulma eğilimi gösterirler. Dispersiyon miktarı, dışa doğru azalarak yüzeyden ilerlerken, polimer kanalları ince bir şekilde kaplanmaya başlar [100]. Bu fiziki durumdan yararlanılarak kanallarda çok ince olan ve

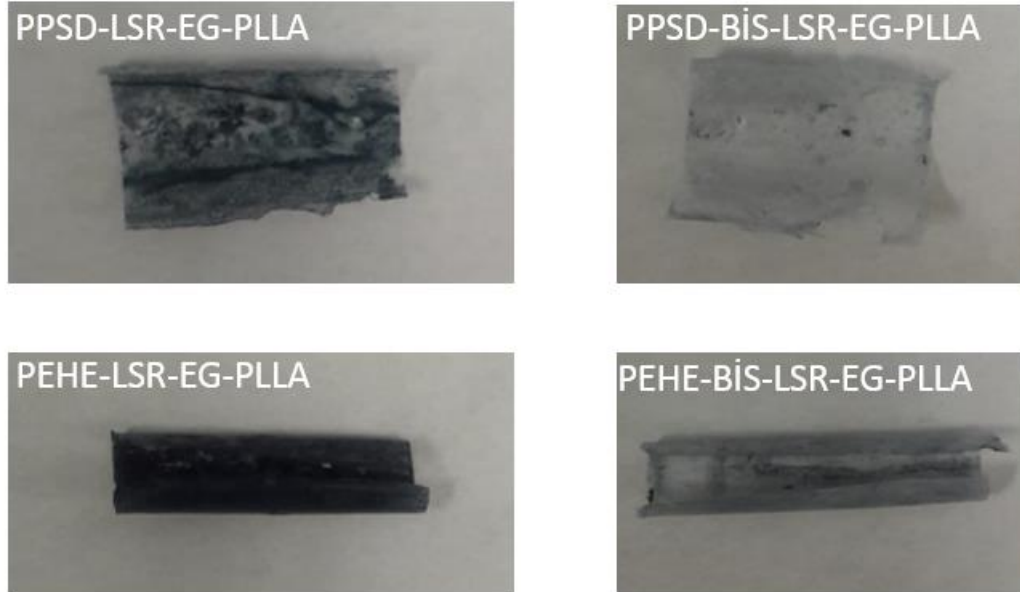


elektronik iletkenliğe sahip polimer film elde edilmiştir. Spin-coating işlemi tamamlandıktan sonra filmler 50°C fırında vakum kullanılmadan 3 saat tavlansmıştır.

Bu işlem her dispersiyon için birer birer tekrarlanmıştır. Döndürme süresi, dispersiyon miktarı, döndürme hızı, dispersiyonların merkeze pipetlenme yüksekliği gibi parametreler farklı 2 cihazda çalışılmış ve optimize edilmiştir.



**Şekil 3.16.** PDMS Grubu Kompozit Filmler



**Şekil 3.17.** PLLA Grubu Kompozit Filmler

### **3.7. Karakterizasyon Çalışmaları**

Dispersiyonlar çeşitli karakterizasyon işlemlerinden geçirilmiştir. Fourier-transform infrared spectroscopy (FTIR), Dynamic Light Scattering (DLS), Zeta potansiyel, parçacık boyut dağılımı, atomik absorpsiyon spektroskopisi (AAS), UV-vis Spektroskopisi.

Kompozit filmler çeşitli karakterizasyon işlemlerinden geçirilmiştir. Bunlar: SEM, FTIR, four-point probe ile öz direnç ve iletkenlik ölçümleri, direnç ölçümleri, şişme testi, degradasyon testi, kalınlık ölçümleri, temas açısı testi, hücre kültür çalışmaları altında sitotoksosite analizi, biyouyumluluk analizi, hücre canlılık analizleridir.

#### **3.7.1. Sulu Dispersiyonların Karakterizasyonu**

Sulu dispersiyonlar boyutsal, elektriksel, kimyasal olarak karakterize edilmiştir. Yapılan işlemler aşağıdaki başlıklarda detaylıca anlatılmıştır.

##### **3.7.1.1. Katı Parçacık Oran Tayini**

Sentezin sonunda, dispersiyon kuvvetlice karıştırılırken dispersiyondan 5 mL alınarak, önceden darısı alınmış ve not edilmiş boş bir deney tüpüne aktarılmıştır. Deney tüpü, dispersiyonla beraber tekrar tartılmış ve liyofilize edilerek kurutulmuş ve tamamen kurutulduktan sonra yeniden tartılmıştır. Buradaki amaç, 5 mL sulu dispersiyondaki katı parçacık miktarı üzerinden, sentezlenen ana PPSD ve PEHE katı parçacık oranlarını hesaplamaktır.

##### **3.7.1.2. Zeta Parçacık ve Zeta Potansiyel Analizi**

Parçacık boyutu dağılımı ve zeta potansiyel analizleri dispersiyonlardaki nanopartiküllerin parçacık boyutu dağılımını ve elektrik potansiyellerini ölçmek amacıyla kullanılmıştır. PPSD, PEHE ve bunlardan oluşturulan diğer dispersiyonlar su içerisinde kolloid olarak bulunan nanopartikül halinde bir polimer olduğu için bir çözelti gibi davranmaz ve bundan dolayı su içerisinde bekletildikçe nanopartiküller zamanla çökmeye başlar ve birbirleriyle etkileşime

girerek birleşirler. Bundan dolayı liyofilize edilmeyen dispersiyonlar, çok zaman kaybetmeden gerekli analizlere tabi tutulmalı ve gereken uygulamalar yapılmalıdır. Bu nedenle liyofilizasyon işlemi tez kapsamında mecburi duruma gelmiştir. Zeta parçacık boyutu analizleri, çeşitli zaman aralıklarında yapılarak agrega olma ve buna göre potansiyel değişim süreçleri incelenmiştir. Analiz öncesi numuneler 1:10.000 oranında deiyonize su ile seyreltilmiştir. Zeta analizlerinde, cihazın şart koştuğu kırılma indisi (refractive index) ve emilim değeri (absorption value) parametreleri sırasıyla 1.5 ve 0.01 girilmiştir.

### **3.7.1.3. Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS)**

Atomik absorpsiyon spektroskopisi, iyon değişim reçinelerinin Demir ve sodyum iyonlarını PPSD'den uzaklaştırma verimliliğini ölçmek amacıyla yapılmıştır. Analizler, demir iyon tayini için absorpsiyon ve sodyum iyon tayini için ise yoğunluk üzerinden gerçekleştirilmiştir. İşlemler öncesi farklı oranlarda standartlar hazırlanmış ve bu standartların cihazda işlenmesi üzerine kalibrasyon eğrileri oluşturulmuştur. Sonrasında dispersiyonlar kuvvetli manyetik karıştırma altında iken PPSD-İDÖ ve PPSD-İDS numuneleri toplanmıştır. Numuneler deiyonize su ile 1:10, 1:50 ve 1:100 oranlarında seyreltilmiş ve analizler bu numuneler üzerinden gerçekleştirilmiştir. Elde edilen sonuçlar kalibrasyon eğrisi üzerinden yorumlanmıştır.

### **3.7.1.4. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)**

Dispersiyonların kimyasal kompozisyonlarını anlamak ve içerdikleri fonksiyonel grupları tespit etmek için FTIR kullanılmıştır. FTIR analizi için örneklerin katı halde olması gerektiğinden, numuneler yeterli miktarda katı parçacık içerecek şekilde dispersiyonlardan karıştırılırken çekilmiş ve -80°C'de bekletilip liyofilizasyon işlemine tabi tutularak kurutulmuştur. Ölçümler 4000-500 cm<sup>-1</sup> dalga sayısı aralığında gerçekleştirilmiştir.

### **3.7.1.5. Sulu Dispersiyonların pH Ölçümü**

Sulu dispersiyonların sentez sonrası, liyofilizasyon sonrası redisperse edilmesi sonrası ve kaplama öncesi EG eklentisi sonrası pH ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Buradaki amaç, dispersiyonlara uygulanan her bir işlemin pH değeri üzerindeki etkisinin anlaşılmasıdır.

### **3.7.1.6. Ultraviyole – Görünür Işık Spektroskopisi (UV-Vis)**

İyon değişim işleminin ve dispersiyonlara katılan farklı kimyasal eklentilerin ve bunların farklı konsantrasyonlarının, absorpsiyon değerleri üzerindeki etkilerini incelemek adına kullanılmıştır. 200-800 nm dalga boyu aralığında ölçüm yapılmıştır.

## **3.7.2. Polimer ve Kompozit Filmlerin Karakterizasyonu**

Elde edilen filmler karakterize edilmiştir. Yapılan işlemler aşağıdaki başlıklarda detaylıca anlatılmıştır.

### **3.7.2.1. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM)**

İletken polimer dispersiyonların yalıtkan polimer filmler ile birleştirilmesi sonrası elde edilen kompozit filmlerin birleşme noktaları, kaplama kalitesi, kalınlık incelemeleri ve yüzey görüntülemeleri SEM ile yapılmış ve görüntüler alınmıştır.

SEM ayrıca nihai filmlerin kanal kaplamalarının kalınlıklarını ölçmek amacıyla kullanılmıştır.

### **3.7.2.2. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)**

Yalıtkan filmlerin elde edilmesinden sonra, filmlerin istenilen fonksiyonel grupları içerdiğini anlamak ve bu sonuçları literatür ile kıyaslamak için FTIR analizi yapılmıştır. Yine dispersiyonlarda olduğu gibi ölçümler  $4000-500 \text{ cm}^{-1}$  dalga sayısı aralığında gerçekleştirilmiştir.

### **3.7.2.3. Elektriksel Karakterizasyonlar (Özdirenç, İletkenlik ve Direnç Ölçümleri)**

Üretilen filmlerin özdirençleri ve bu değerlerden yola çıkılarak iletkenlik özellikleri dört noktalı prob kullanılarak ölçülmüş ve yorumlanmıştır. Oda sıcaklığında ve sabit akım altında ölçümler gerçekleştirilmiştir. Kompozit filmlerin %25 gerilme altında (toplamda 2 cm) esneme öncesi ve gerilme sonrasındaki direnç değişimleri de analiz edilmiştir. Proben 4 adet ucu kompozit filmlerin farklı kanallarına ve cam lamellere damla döküm kaplanan dispersiyonların merkezine oturtulmuş ve farklı bölgelerden ölçümler alınmıştır.

### **3.7.2.4 Temas Açısı Ölçümleri**

PDMS ve PLLA filmlerinin hidrofilitikleri temas açısı ölçümleri ile gerçekleştirilmiştir. Yüzey ıslanabilirliği, filmlerin üzerine bırakılan standart boyut ve hacme sahip bir deiyonize su damlasının film yüzeyi ile oluşturduğu açı üzerinden hesaplanmıştır.

### **3.7.2.5. Degradasyon Testi**

Elde edilen filmlerin bozunma ve çözünme eğilimlerinin tayini için *in vitro* degradasyon testi uygulanmıştır. Degradasyon çalışması toplamda 28 gün olacak şekilde planlanmıştır. Ortam olarak PBS seçilmiştir.

Elde edilen filmlerin numuneleri 5×5 mm boyutlara sahip olacak şekilde bistüri ile kesilmiş, %70'lik etanol içeren falkonlara yerleştirilmiş ve thermoshake cihazında 50 rpm'de oda sıcaklığında karıştırılarak temizlenmiş ve işlem öncesi liyofilizatörde kurutulup hassas terazide tartılarak başlangıç ağırlıkları not edilmiştir.

Her çözültide 3 numune üzerinden yapılan çalışmada numuneler 50 mL'lik falkon içerisine yerleştirilmiş, 37°C'de 30 rpm karıştırma hızında muamele edilmiştir.

Numunelerin bulunduğu besiyerlerinin pH'ları, deneyin 1., 7., 14., 21., ve 28. günlerinde, numuneler deney düzeneğinden çıkartılarak ölçülmüştür ve ağırlık kayıplarının anlaşılması adına numuneler deiyonize su ile yıkandıktan sonra

liyofilizatörde kurutularak tartılmıştır. Kütle kaybı sonuçları aşağıda verilmiş olan Eşitlik-1 ile hesaplanmıştır. Deney sonrası filmlerin % ağırlık kaybı grafikleri ve farklı günlere ait pH ölçümleri oluşturulmuş ve sonuçlar bölümünde ilgili başlık altında paylaşılmıştır.

$$\text{Eşitlik-1} \quad \longrightarrow \quad \% \text{Kütle Kaybı} = \frac{W_0 - W_1}{W_0} \times 100$$

$W_0$  başlangıç kuru ağırlığı,  $W_1$  son kuru ağırlığı temsil etmektedir.

### 3.7.2.6. Şişme Testi

Elde edilen filmlerin su tutma davranışları şişme testleri ile incelenmiştir. Filmlerden kesilen 5x5 mm boyutlarındaki örnekler PBS ortamında teste tabii tutulmuştur. Numunelerin test başlangıcında kuru ağırlıkları  $-80^\circ\text{C}$ 'de liyofilize edilerek ölçülmüş ve sonrasında 24 saat PBS içerisinde bekletilmişlerdir. 1., 6., 12. ve 24.saatlerin sonlarında numunelerin, üzerlerindeki fazla ıslaklıklar filtre kâğıdı ile toplandıktan sonra, yaş ağırlık ölçümleri yapılmış ve sonuçlar bölümünde grafikler paylaşılmıştır.

$$\text{Eşitlik-2} \quad \longrightarrow \quad \% \text{Şişme Oranı} = \frac{W_1 - W_0}{W_0} \times 100$$

$W_1$  ıslak ağırlığı,  $W_0$  kuru ağırlığı temsil etmektedir.

### 3.8. Hücre Kültürü Çalışmaları

Elde edilmiş iletken filmler, hücresel etkileşimi gözlemleyebilmek, sitotoksosite verilerini elde etmek, hücre canlılığı ve biyoyumluluk hakkında fikir edinebilmek açısından hücre kültür çalışmalarına tabii tutulmuştur. MTT, LDH ve Et/Br Calcein boyama analizleri için L929 hücre hattı kullanılmıştır.

### 3.8.1. Donmuş Hücrelerin Çözdürülmesi

Daha önceden diğer laboratuvar kullanıcıları tarafından uygun koşullar altında dondurulmuş hücreler literatüre ve laboratuvar protokollerine uygun bir şekilde çözülmüştür.

Hücreleri çözmek, onlar için katlanması gereken çok stresli bir süreç olduğundan hücrelerin hayatta kalmasına yardımcı olmak için her adım hızlı bir şekilde ve uygun sıcaklık koşulları altında gerçekleştirilmiştir.

Hücreleri sıvı nitrojen deposundan çıkarmadan önce hücre kültür kabini temizlenmiş, çalışma sırasında kullanılacak olan sarf malzemeler %70'lik etil alkol ile temizlenerek steril hale getirilmiş ve kabine yerleştirilmiştir. Besiyer ilerleyen adımlarda gerekeceği için, önceden su banyosuna yerleştirilmiş ve ısıtılmıştır.

Hücre kriyotüpü, sıvı nitrojen tankından çıkarıldıktan sonra, su banyosuna koymadan önce, hücrelerin kademeli olarak ısınmaları ve termal şok geçirmemeleri adına -80°C dondurucuda bekletilmiştir. Sonrasında hücre kriyotüpü 37°C su banyosunda hızlıca çözülmüştür. Kontaminasyon riskini artıracığından şişeyi, su seviyesinin altına batırmamaya dikkat edilmiştir. Kriyotüp, içerisinde küçük bir parça buz kaldığında (kalan buz parçası, transfer işlemi sırasında eriyecek olduğundan) su banyosundan çıkartılmış, %70'lik etil alkol ile temizlenmiş ve hücre kültür kabinine yerleştirilmiştir.

Hücreler zamanında dondurulurken DMSO kullanılmış olduğu ve DMSO hücrelerle fazla temasta bulunduğu hücreleri öldürebildiği için hızlıca DMSO'nun uzaklaştırılması gerekmektedir. İşlem adımları, bundan dolayı hızla tamamlanmıştır.

Serolojik pipet kullanılarak kriyotüp içeriği bir santrifüj tüpüne aktarılmış, önceden ısıtılmış besiyeri, damla damla olacak şekilde damlatmaya başlanmış ve ardından ozmotik şoktan kaçınmak için damlama hızı kademeli olarak artırılarak santrifüj tüpüne eklenmiştir. Hücrelerin santrifüj edilmesinin amacı, daha önceden dondurulma işlemi sırasında hücrelere eklenen besiyerinin yani donma ortamının uzaklaştırılmasıdır.

Sonrasında besiyeri serolojik pipet ile santrifüj tûpünden uzaklaştırılmış ve santrifüj sonrası tûpün tabanında oluşan hücre peleti dağıtılmadan, önceden ısıtılmış besiyeri eklenerek hücreler yeniden süspanse edilmiştir. Çalışma devamında kullanılacak bu hücrelerden numune alınmış ve hemositometre ile hücre sayımına tabi tutulmuştur.

### 3.8.2. Canlı ve Ölü Hücre Sayımı

100 µL hücre süspanسیونu numunesi alınmış ve başka bir 15 mL'lik santrifüj tûpüne yerleştirilmiştir. Canlı ve ölü hücreleri ayırt etmeye yardımcı bir boya olan Tripan mavisinden de 100 µL eklenerek süspanسیون seyreltilmiştir. Süspanسیون, hemositometrenin her iki bölmesine de pipetlenmiş ve hemositometre mikroskopun altına yerleştirilmiştir. Hemositometrenin 4 büyük köşesindeki karelerdeki ve merkez karedeki hücreler sayılmıştır.

5 karedeki toplam canlı ve cansız hücreler sayılmıştır. Sonrasında canlı hücrelerin yüzdesi, kare başına ortalama hücre sayısı, seyreltme faktörü hesaplanmış ve bu değerler kullanılarak canlı hücre konsantrasyonu elde edilmiştir.

#### A) Canlı Hücre Yüzdesi:

$$\text{Canlı Hücre Yüzdesi} = \frac{\text{Canlı Hücre Sayısı}}{\text{Toplam Hücre Sayısı}} \times 100$$

hesabı kullanılarak bulunmuştur.

#### B) Kare Başına Ortalama Canlı Hücre Sayısı:



*Hemositometre Kare Başına Ortalama Canlı Hücre Sayısı*

$$= \frac{\text{Canlı Hücre Sayısı}}{\text{Toplam Kare Sayısı}}$$

hesabı kullanılarak bulunmuştur.

**C) Seyreltme Faktörü:**

$$\text{Seyreltme Faktörü} = \frac{\text{Son Toplam Hacim}}{\text{Toplam Hücre Besiyeri Hacmi}}$$

hesabı kullanılarak bulunmuştur.

**D) Canlı Hücre Konsantrasyonu:**

$$\text{Canlı Hücre Konsantrasyonu} = B \times C \times 10^{-4}$$

hesabı kullanılarak bulunmuştur.

**3.8.3. Hücre Proliferasyonu**

Çözülmüş hücrelerden elde edilen süspansiyon, serolojik pipet ile, yüzeye tutunmak için desteğe ihtiyaç duymaları sebebiyle kolojen kaplı hücre flaskına alınmış ve flask kuzey-güney, doğu-batı yönlerinde hafifçe sallanarak hücrelerin ve çözeltilinin flask yüzeyine eşit dağılımı sağlanarak hücre ekimi gerçekleştirilmiştir. 37°C sıcaklık, %95 nem ve %5 CO<sub>2</sub> ortam şartlarına sahip inkübatörde inkübe edilmiştir.

Belirli günlerde, hücre proliferasyonu, hücrelerin flaska yapışıklık durumu ve morfolojik yapıları mikroskop altında incelenmiştir. Zaman zaman besiyeri değişimi yapılarak hücreler için taze ortam şartları sağlanmıştır.

#### **3.8.4. Hücrelerin Pasajlanması**

Hücre yoğunluğu istenilen seviyeye ulaştıktan sonra hücre pasajlaması gerçekleştirilmiştir.

Flasklar inkübatörden alınmadan önce hücre kabini ve gerekli tüm malzemeler hücre kabinine alınmadan önce %70'lik etil alkol ile temizlenmiştir. Hücreler flask tabanına yapışık hale olduğu için kullanılmış besiyeri, flask 45° dik hale getirilerek, flaskın hücre olmayan alt köşesinden, serolojik pipet ile pipetlenerek flasktan uzaklaştırılmıştır. Temiz bir serolojik pipet ile PBS çözeltisi flaska eklenmiş ve yapışık hücreler PBS ile durulanmış ve sonrasında aynı şekilde flasktan uzaklaştırılmıştır.

Sonrasında hücreleri flasktan kaldırmak için Tripsinizasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Tripsin flaska aktarılmış ve flaska hafifçe vurularak hücrelerin yüzeyden kalkmaları sağlanmıştır. Hızlıca mikroskopla hücrelerin yüzeyden kalktığı tespit edildikten sonra, tripsin inaktivasyonunu sağlamak adına inhibitör serum flaska eklenmiş ve sonrasında flaskın alt köşesinden serolojik pipetle tüm sıvı ortam çekilerek santrifüj tüpüne aktarılmıştır.

Santrifüj yapılmasının amacı hücrelerin pelet oluşturularak serum ve tripsinin uzaklaştırılmasıdır. Santrifüj sonrası hücre peleti, önceden ısıtılmış besiyeri eklenerek süspansiyon edilmiştir. Besiyerinden numune alınarak canlı hücre sayımı yapılmıştır. Sonrasında canlı hücre sayısına göre gerekli olan besiyeri santrifüj tüpüne eklenmiş, ardından da tüpteki besiyerleri gerekli oranlarda serolojik pipetle alınarak yeni flasklara ekilmiş ve inkübatöre yerleştirilmiştir. Pasajlama işlemleri sonrası hücreler kullanıma hazır hale gelmiştir.

#### **3.8.5. Kullanılmayacak Hücrelerin Dondurulması**

Pasaj yapılan ve kullanımına gerek kalmayan hücreler dondurularak laboratuvardaki gelecek çalışmalarda kullanılmak üzere dondurulmuştur.

Hücreler tripsinize edildikten sonra hücre peleti oluşturmak için santrifüje alınmıştır. Bu arada süspansiyondan alınan numune ile hücre canlı hücre sayımı

yapılmıştır. Dondurulacak hücrelerin, canlı hücre yüzdesinin %90 veya üzerinde olmasına dikkat edilmiştir.

Sonrasında santrifüj ile elde edilen hücre peleti, sıvı ortam uzaklaştırılarak kriyoprotektif madde içeren (DMSO) dondurma ortamı ile süspansiyon edilmiş ve kriyotüplere dondurma ortamıyla (9:1 DMSO ve besiyeri) beraber hücreler serolojik pipetle aktarılmıştır. Kriyotüpler, 1 gece -80°C dondurucuda bekletilmiş, ertesi gün sıvı nitrojen tankına transfer edilmiştir.

Dondurma işlemi hücreler için oldukça stresli bir süreç olduğundan, her adım optimum sıcaklık ve uygun dondurma ortamı oranları koşulları altında hızlı ve dikkatli bir şekilde yapılmıştır.

### **3.8.6. Doku İskelelerinin Sterilizasyonu**

Elde edilen filmler, kültür çalışmalarına dahil edilmeden önce uygun sterilizasyon işlemine maruz bırakılmıştır.

Filmler falkonlara yerleştirilerek %70'lik etil alkol içerisinde 4 saat sonike edilmiştir. Kirli etil alkol saat başı boşaltılıp tazeyle değiştirilmiştir. Filmler, etil alkolde bekletme işleminden sonra, steril PBS ile 4 defa yıkanmıştır. Sonrasında filmler yine otoklav cihazında steril edilmiş pens yardımıyla 6 kuyucuklu kültür kabına transfer edilmiş ve iki yüzeyi de hücre kültür kabının bünyesinde bulunan UV ışık kullanılarak 45 dakika steril edilmiştir.

Hücre kültür çalışmalarına dahil edilen bütün farklı içerikli filmler aynı sterilizasyon işlemlerinden geçirilmiş ve kültür çalışmalarına hazır hale getirilmiştir.

### **3.8.7. Laktat Dehidrogenaz (LDH) Testi**

LDH (laktat dehidrogenaz) tüm hücrelerin sahip olduğu sitoplazmik bir proteindir. Hücrelerin strese veya sitotoksik etkenlere maruz kalması durumunda hücrenin plazma membranı zarar görür ve hücre dışına LDH salınmaktadır. LDH, laktatın pirüvata dönüşümünü katalize eder ve NAD<sup>+</sup>'ı NADH'ye indirger. NADH, gerekli şartlar sağlandığında suda çözünerek tetrazolyum tuzunu, turuncu renkte

formazan kristaline dönüştürmektedir. Bu analizin amacı supernatana salınan LDH'nin aktivitesinin ölçülmesi ve bunun üzerinden canlılık tayininin öğrenilmesidir.

96 kuyucuklu plakalara 100 µl'de  $1 \times 10^4$  hücre olacak şekilde uyarım ve pozitif kontrol için ekim yapılmıştır. Hücreler nötrofil elastaz ile uyarılmış ve uyarımın son 30 dakikasında 10 µl LDH Kontrolü/Lizis Buffer boş bir kuyucuğa eklenmiştir. İnkübasyonun sonunda her bir kuyucuktan 50 µl besiyeri alınarak yeni bir plaka içerisinde transfer edilmiştir. Aynı bir plakaya alınan besiyerine 100 µl çalışma solüsyonu eklenerek 30 dakika inkübe edilmiş ve inkübasyonun sonunda 50 µl reaksiyon durdurma solüsyonu eklenmiştir. Plaka okuyucuda 490 nm'de ölçüm yapılarak sonuçlar kısmında elde edilen bulgular paylaşılmıştır.

### **3.8.8. MTT ile Kompozit Filmlerin Sitotoksisite Analizleri**

Filmlerin sitotoksik etkilerini araştırmak için MTT kiti ile L929 hücre hattı üzerinde sitotoksisite analizleri yapılmıştır. Pasajlama sonrası hesaplanan canlı hücre yüzdesine göre 96 kuyucuklu kültür kabına hücreler, her bir kuyucuğa  $1 \times 10^4$  hücre içerek şekilde ekilmiş ve 24 saat inkübatörde inkübasyona bırakılmıştır. Yukarıdaki başlıkta anlatıldığı şekilde steril hale getirilen filmlerin üzerine RPMI besiyeri, 0.2 g başına 1 mL oranında olacak şekilde eklenmiş ve 24 saat inkübasyon gerçekleştirilmiştir. İnkübasyon sonrası, filmlerden RPMI'lı ekstraktlar pipetle toplanmış ve üzerine ekstrakt miktarına göre %10 FBS ve %1 a/a ilave edilmiş ve hücrelere eklenecek olan film ekstraktı içeren besiyeri hazırlanmıştır.

İşlemin devamında, 24 saat inkübe edilen 96 kuyucuklu kültür kabındaki hücre besiyeri uzaklaştırılmış ve film ekstraktı içeren taze besiyeri eklenerek, kuyucuklardaki hücreler ile 24 saat muamele edilmiştir. 24 saat sonrasında MTT analizinin yapılmasının ana amacı olan formazan kristallerinin oluşturulması amacıyla, 5 mg/mL MTT solüsyonu ile 100 µL RPMI kuyucuklara eklenmiş ve karanlık ortamda 3 saat CO<sub>2</sub> inkübatörde bekletilmiştir. Formazan kristallerinin çözülerek kuyucuklardaki hücreler üzerinde renk değişiminin meydana gelmesi için, kuyucuklardaki solüsyon uzaklaştırılmış ve hücrelerin üzerine 150 µL DMSO eklenmiştir. Kuyucukların her birinden 200 µL solüsyon, 96 kuyucuklu kültür kabına alınmıştır. 96 kuyucuklu kültür kabı mikropilaka okuyucuya yerleştirilerek

absorbans değerleri 570 nm dalga boyu aralığında olacak Şekilde analiz tamamlanmıştır. Kontrol grubu olarak, ekstrakt ile etkileştirilmemiş hücree besiyeri alınmıştır.

### **3.8.9. Etidyum Bromür Calcein Boyama ile Florasan Mikroskobunda Canlı ve Ölü Hücrelerin Tespiti**

Canlı ve ölü hücrelerin Etidyum Bromür Calcein ile boyanarak tespit edilmesi için 24 saat süren hücre uyarımı sonrasında hücrelere EtBr/Calcein boyası uygulanmıştır. Plakalardaki hücre yoğunluğu %80'e ulaŐınca eski besiyerleri uzaklaştırılmış, her kuyucuk 50 µl PBS ile iki kere yıkanmıştır. 500 µl PBS, 1 µl EtBr (2 mM) ve 0,25 µl Kalsein (4 mM) kullanılarak hazırlanmış olan karıŐımdan kuyucuk başına 50 µl olacak Şekilde eklenmıŐtır. Plaka oda sıcaklığında ve ışık görmeyen bir bölümde 15 dakika kadar inkübasyona bırakılmıştır. Plakanın inkübe edilmesinden sonra EVOS Floid floresan mikroskobu (Thermofisher) ile her bir kuyucuktan görüntüler alınmıştır. Sonuçlar kısmında da paylaŐıldıęı üzere görüntülemelerde canlı hücreler floresan mikroskobu altında yeşil, ölü hücreler ise kırmızı-turuncu renkte gözlemlenmıŐtır.

### **3.9. İstatistiksel Analiz**

Tez çalıŐmasında tüm istatistiksel analizler GraphPad Prism 9 programı kullanılarak yapılmıştır. Veriler tekrarlı ölçüm yapılan analizler için ortalama ± standart sapma değerleri ile belirtilmıŐtır. Farklı grupların istatistiksel olarak karŐılaŐtırılmasında ikiden fazla grup karŐılaŐtırması için iki yönlü ve tek yönlü ANOVA ve Dunnett's post hoc testi kullanılmış ve p-değerinin 0,05'ten az olduğu durumlar anlamlı kabul edilmiŐtır. Anlamlılık derecesi her bir analizin sonucu altında belirtilmıŐtır.

## 4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Sunulan tez çalışması üç temel başlık altında toparlanabilir.

- 1) Nanopartikül formda polimer dispersiyonlar ve farklı katkı madde eklentili varyasyonları sentezlenmiş, optimize ve karakterize edilmiştir.
- 2) Sentezlenen dispersiyonlar iletkenlik ve gerekli ölçüde esneklik sağlayan filmler haline getirilmiş, optimize ve karakterize edilmiştir.
- 3) Elde edilen filmler hücre kültür çalışmalarına tabi tutularak biyouyumluluk, sitotoksosite ve hücrel etkileşim sonuçları incelenmiştir.

### 4.1. Sulu Dispersiyonların Karakterizasyonu

Sentezlenen sulu dispersiyonların çeşitli karakterizasyonları yapılmıştır. Bunlar katı parçacık oran tayini, zeta parçacık boyutu, zeta potansiyel ölçümleri, atomik absorpsiyon spektroskopisi (AAS), Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR), pH ölçümleri ve Uv-vis spektroskopisidir. Sonuçlar aşağıdaki ilgili başlıklarda verilmiştir. Gliserol katkılı dispersiyonlar, Gliserol varlığından dolayı liyofilizatörde dondurulamadığı için kurutulamamıştır. Bu nedenle çalışmalara PPSD, PPSD-BİS, PEHE ve PEHE-BİS dispersiyonları ile devam edilmiştir.

#### 4.1.1. Katı Parçacık Oran Tayini

Sentezlerin sonunda, PPSD ve PEHE kuvvetlice karıştırılırken dispersiyonlardan 5'er mL alınmış ve önceden darısı alınmış boş bir deney tüpüne aktarılmıştır. Deney tüpleri, dispersiyonlarla beraber tekrar tartılmıştır. -80°C'de 2 saat dondurulmuşlar ve liyofilize edilerek tamamen kurutulduktan sonra yeniden tartılmışlardır.

- 5 mL PPSD üzerinden 3 örneklem ile ulaşılan sonuç 122 mL PPSD'de 3.43 gr katı parçacık olduğudur. Yani katı parçacık oranı %2.81'dir.
- 5 mL PEHE üzerinden 3 örneklem ile ulaşılan sonuç 102 mL PEHE'de 4.04 gr katı parçacık olduğudur. Yani katı parçacık oranı %3.96'dır.

Ticari ürün olarak satılan PEDOT:PSS sulu solüsyonunun (CLEVIOS PH1000) katı parçacık içeriği ağırlıkça %1.0 - 1.3 aralığındadır [101]. Sentezlenen PPSD katı parçacık oranının bu ürüne göre yüksek olmasının sebebi kullanılan PSS oranının daha yüksek olmasından kaynaklanmaktadır.

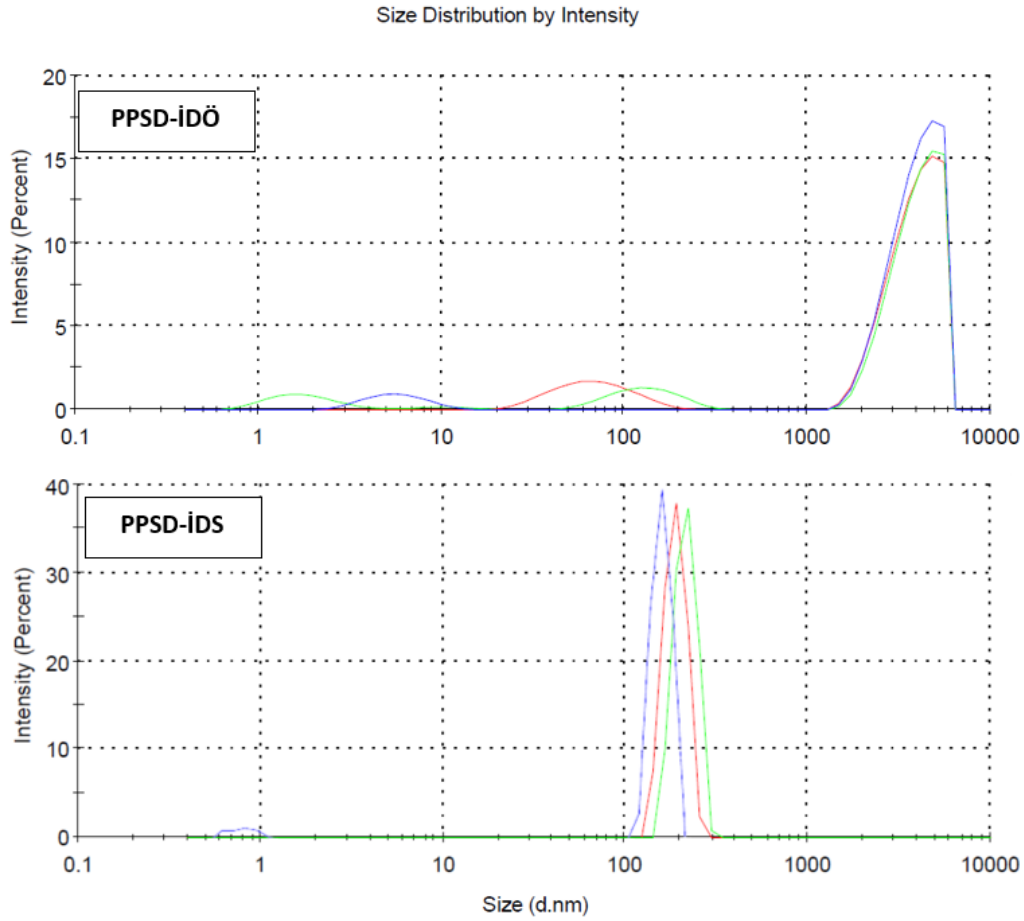
#### **4.1.2. Zeta Parçacık ve Zeta Potansiyel Analizleri**

İyon değişim işlemlerinin dispersiyonlar üzerindeki etkilerinin incelenmesi amacıyla zeta analizlerine ihtiyaç duyulmuştur. İyon değişim işlemi öncesi numunelere İDÖ ve iyon değişim işlemi sonrası numunelere İDS eki getirilerek adlandırma yapılmıştır. Analizler, Refraktif indeks ( $n$ ) = 1.5 ve Absorpsiyon değeri ( $k$ ) = 0.01 parametreleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

##### **4.1.2.1. Zeta Parçacık Boyutu Analizleri**

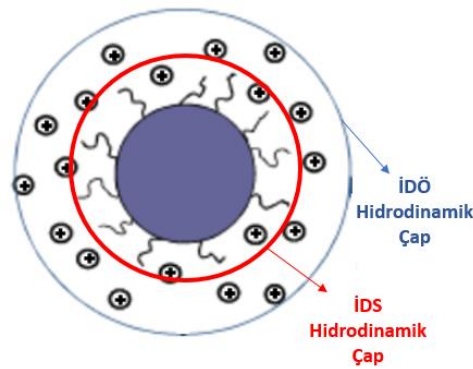
İletken polimerlerin sulu dispersiyonlarının zaman içerisinde agrega oluşturduğu ve bu nedenle parçacık boyutunun arttığı ve zeta potansiyelinin ise azaldığı bilinmektedir [102]. PPSD-İDS ve PPSD-İDÖ numuneleri arasındaki tek fark iyon değişim işleminin gerçekleştirilmesidir. PEDOT:PSS polimerinin parçacık boyutu hakkında literatürde farklı özelliklere sahip polimerlerin farklı verileri mevcuttur ancak PEDOT:PSS polimerinin parçacık boyutu literatüre göre ortalama yaklaşık olarak 137 nm [103] ve 363 – 493 nm aralıklarında verilebilir [104]. Zeta potansiyelinin 0'dan uzaklaşmasının (- veya + yönde) önemli ölçüde parçacık boyutlarının azalmasına ve bunun sonucunda da daha çok miktardaki PSS nedeniyle suda iyi dağılılabirliğe neden olduğu gösterilmiştir [50].

Bunlara ek olarak PPSD ve PPSD/BİS numunelerinin sentez sonrası yapılan ölçümlerinde görülen 4000 nm civarındaki boyut dağılımlarının, LSR gruplarında görülmediği dikkat çekmektedir. Bunun sebebi olarak overhead karıştırıcı ile yapılan mekanik karıştırmanın partikül boyutlarını küçülttüğü yorumu yapılabilir. Literatürde ultrasonikasyon yöntemi gibi etkilerin polimer zincirlerini kısaltabildiği ve partikül boyutunu azalttığına dair raporlar bulunmaktadır [105].



**Şekil 4.1.** PPSD-İDÖ ve PPSD-İDS Zeta Parçacık Boyut Değişim Grafikleri

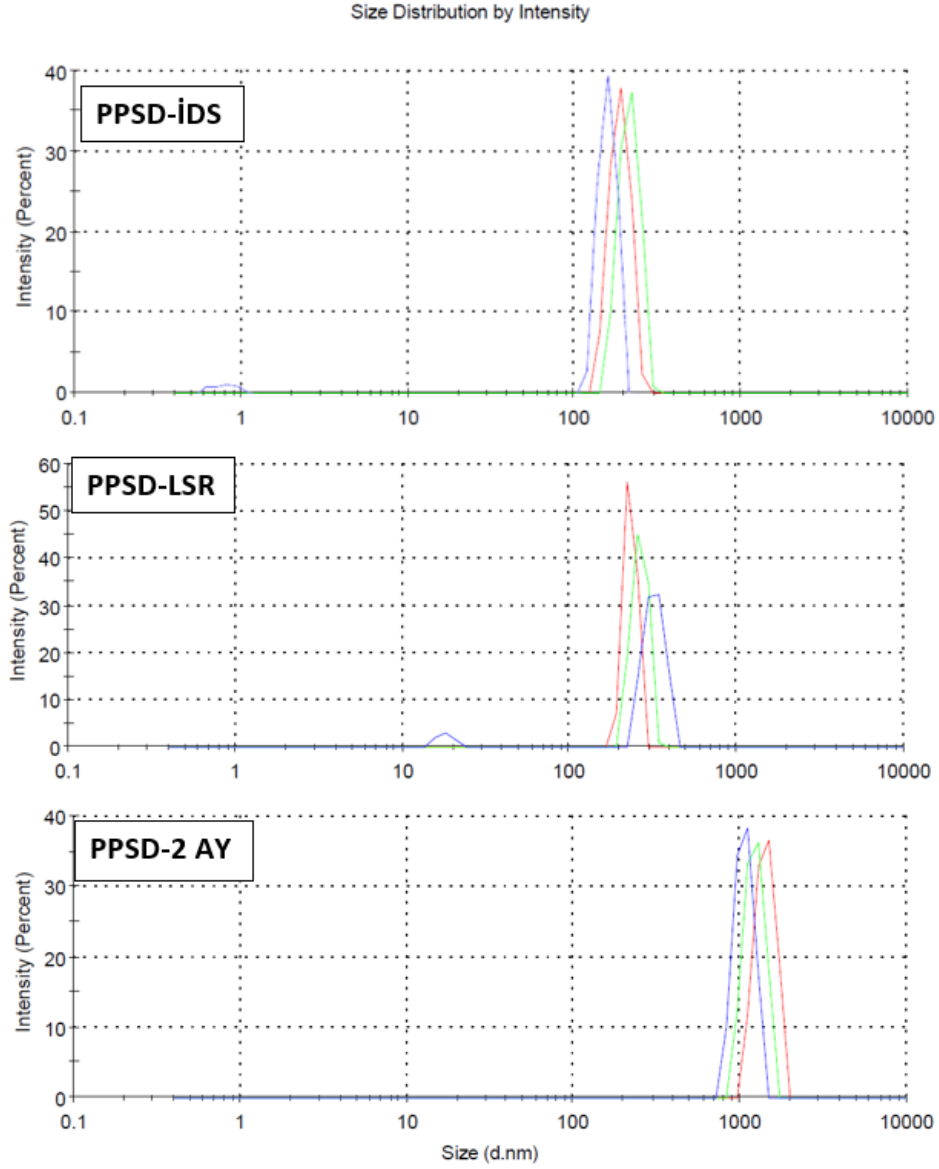
Sonuçlarda görüldüğü üzere iyon değişimi sonrası partikül boyutlarında azalma meydana gelmiştir. Bunun sebebi olarak dispersiyondan uzaklaştırılan anyon ve katyonlar olduğu düşünülmektedir. Anyon ve katyonlar PPSD partiküllerinin hidrodinamik çapını etkileyebilmektedir.



**Şekil 4.2.** İyon değişimi öncesi ve sonrası hidrodinamik çapın temsili çizimi [106].



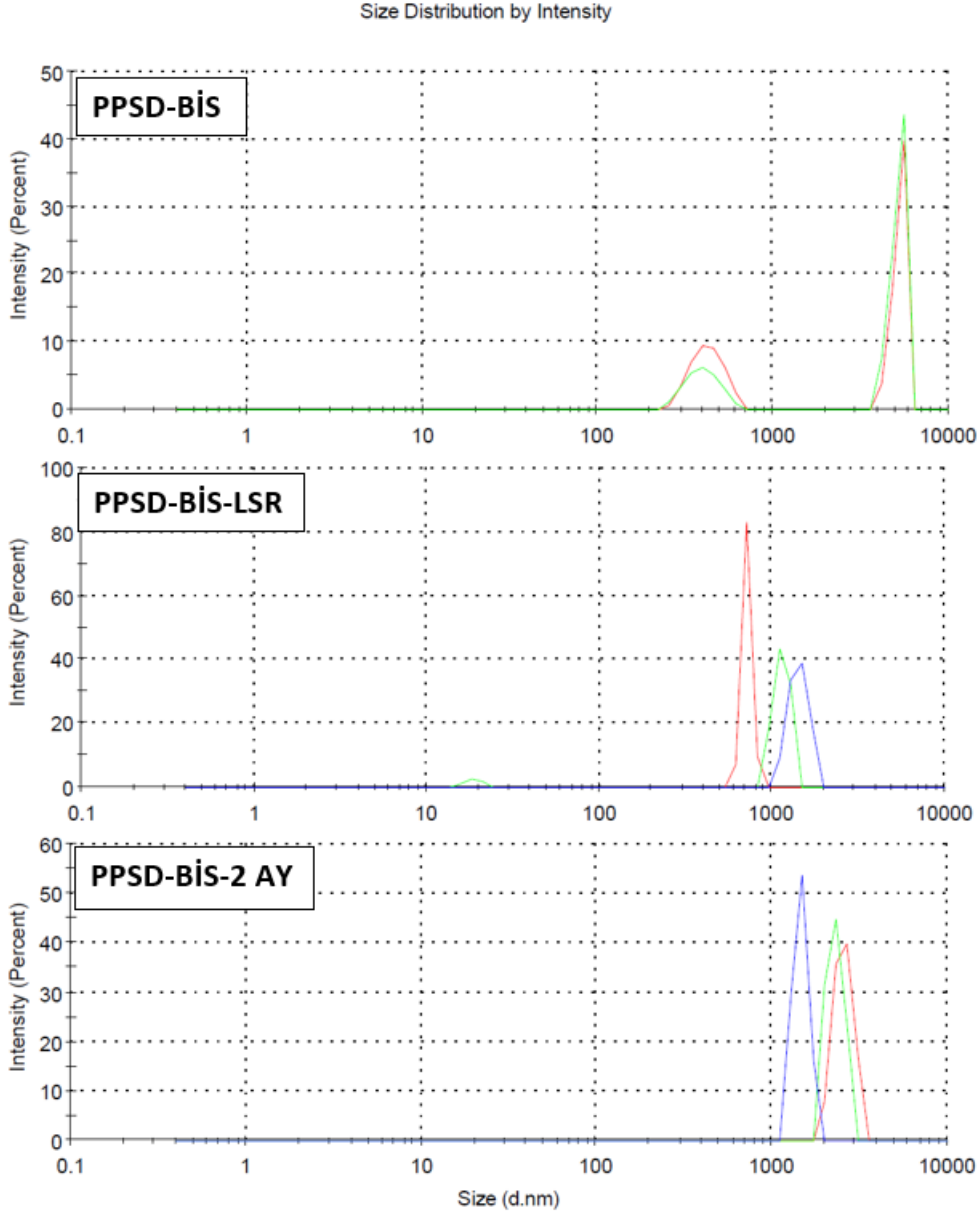
Literatürde artan iyonik kuvvetle birlikte agrega oluşumunun artabileceği ve büyük boyut aralıklarının elde edilebileceği ve böylece daha büyük hidrodinamik çaplara ulaşıldığına dair raporlar bulunmaktadır [107], [108].



**Şekil 4.3.** PPSD-İDS, PPSD-LSR ve PPSD-2 AY Zeta Parçacık Boyut Grafikleri

Buna ek olarak, yukarıdaki grafiklerde görüldüğü üzere, parçacık boyutu liyofilizasyon sonrası redisperse edilme işleminden sonra (PPSD-LDR), sentez sonrası numuneye (PPSD-İDS) kıyasla 60-80 nm kadar büyümüş ancak 2 ay boyunca sulu dispersiyon halde muhafaza edilen numunelere (PPSD-2 AY) göre

parçacık boyutu büyük ölçüde işlevsel limitler dahilinde korunmuştur. Liyofilizasyon ile dondurularak kurutma işleminin, parçacık boyutunda bir miktar büyüme olmasına rağmen, olduğu gibi muhafaza edilmesine kıyasla çok daha verimli bir yöntem olduğu görülmektedir.

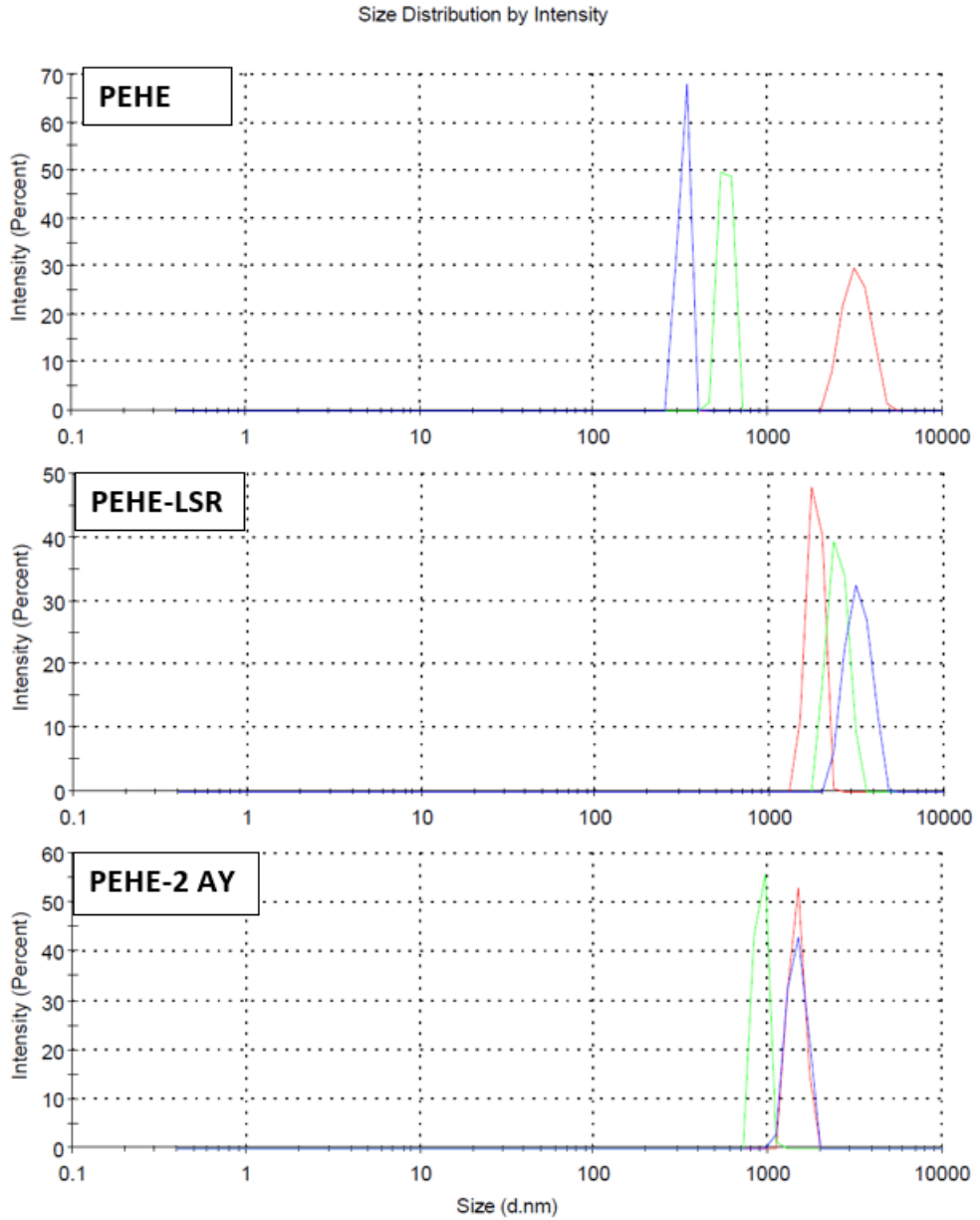


**Şekil 4.4.** PPSD-BİS, PPSD-BİS-LSR ve PPSD-BİS-2 AY Zeta Parçacık Boyut Grafikleri

PPSD-BİS grubu için de boyut miktarında artma söz konusu olsa da benzer sonuçlar mevcuttur. Dondurarak kurutma işleminden önce parçacık boyutlarının iki boyutta toplandığı ancak sonrasında tek boyut üzerinde birleşmenin olduğu ve

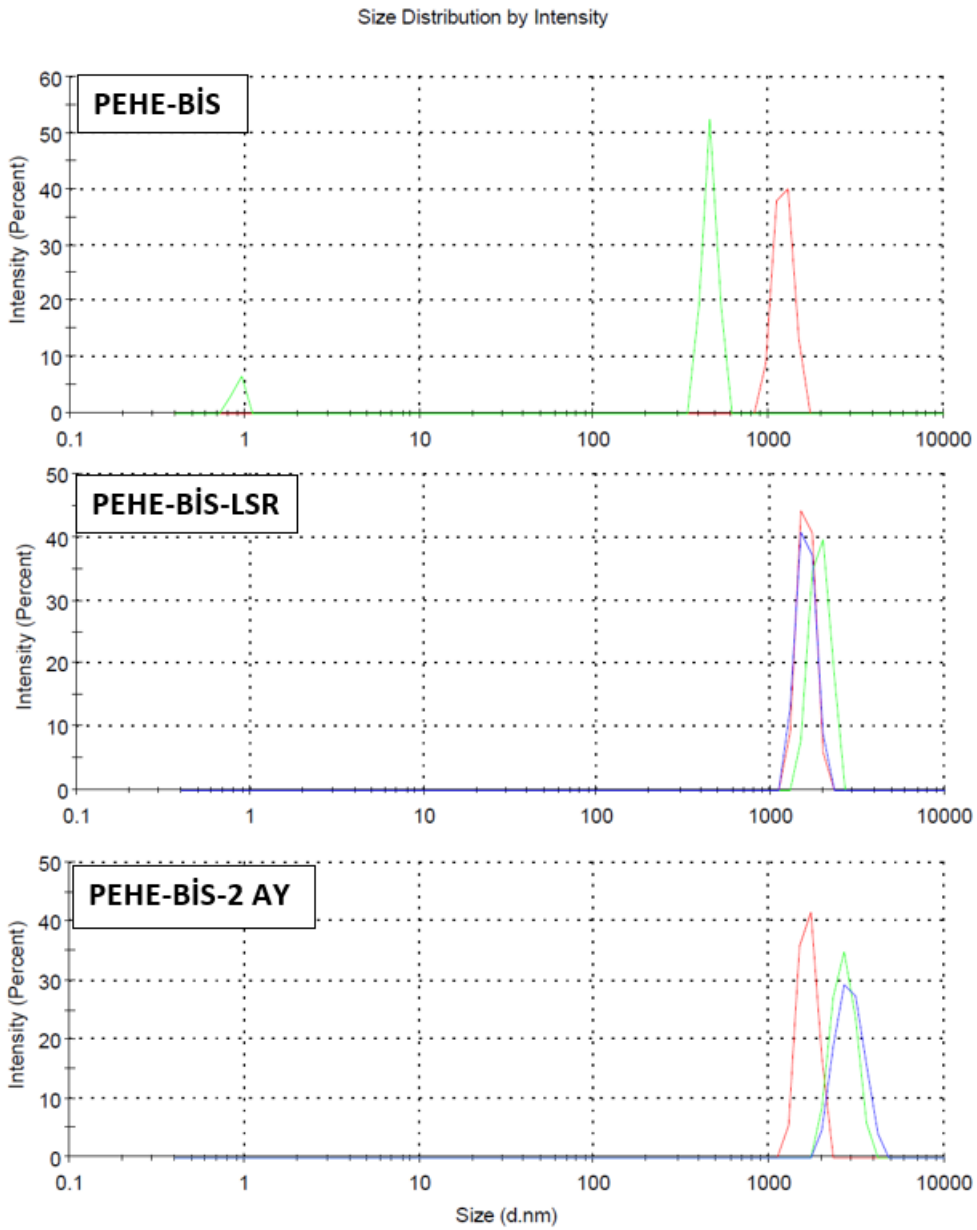
parçacık boyutunun arttığı ancak dispersiyon halde bırakılan numuneye kıyasla boyut açısından verimli olduğu görülmektedir. Bu nedenle liyofilizasyon işleminin malzeme parçacık boyutunu koruma eğilimli olduğu yorumu yapılabilir.

PEHE grubu (PEHE ve PEHE-BİS) için de zeta parçacık boyutu analizi gerçekleştirilmiştir. Liyofilizasyon işleminin PEHE üzerindeki etkisi, PPSD grubunda olduğu gibi verimli gerçekleşmemiştir.



**Şekil 4.5.** PEHE, PEHE-LSR ve PEHE-2 AY Zeta Parçacık Boyut Grafikleri

Literatürde Heparin içerikli liyofilize edilmiş komplekslerin boyutunun, liyofilize edilmemiş komplekslerin boyutuna kıyasla daha büyük olabildiği görülmüştür [109]. Ayrıca PEDOT:Heparin polimerinin parçacık boyutunun 200 nm [110] ile 1000 nm [52] arasında değiştiğini gösteren raporlar mevcuttur. Boyut dağılımındaki tutarsızlık, zeta potansiyel ölçümlerinde de görüldüğü üzere dağılım kararlılığının (dispersity) düşük olması gösterilebilir. Bu düşük kararlılığa liyofilizasyonun, karmaşık bir polisakkarit olan Heparin molekülünün boyut ve çözünürlüğü üzerindeki olumsuz etkileri neden olmuş olabilir.



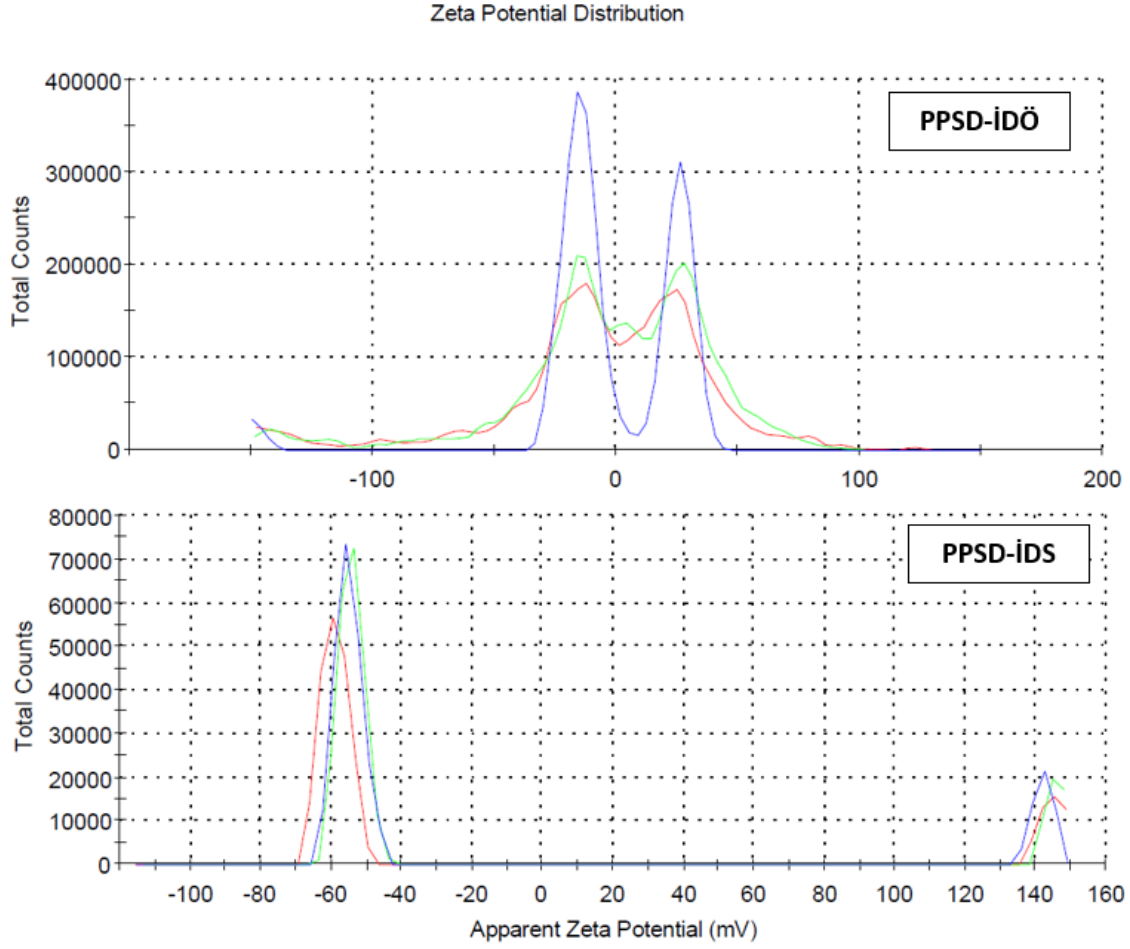
**Şekil 4.6.** PEHE-BİS, PEHE-BİS-LSR ve PEHE-BİS-2 AY Zeta Parçacık Boyut Grafikleri

PEHE-BİS grubu için de boyut miktarında biraz daha fazla artma söz konusu olsa da benzer sonuçlar mevcuttur. Yine dondurarak kurutma işleminden önce parçacık boyutlarının iki boyutta toplandığı ancak sonrasında tek boyut üzerinde birleşmenin olduğu ve parçacık boyutunun arttığı ancak dispersiyon halde bırakılan numuneye kıyasla boyut açısından daha verimli olduğu görülmektedir. Bu nedenle liyofilizasyon işleminin malzeme parçacık boyutunu koruma eğilimli olduğu yorumu yapılabilir.

#### **4.1.2.2. Zeta Potansiyel Analizleri**

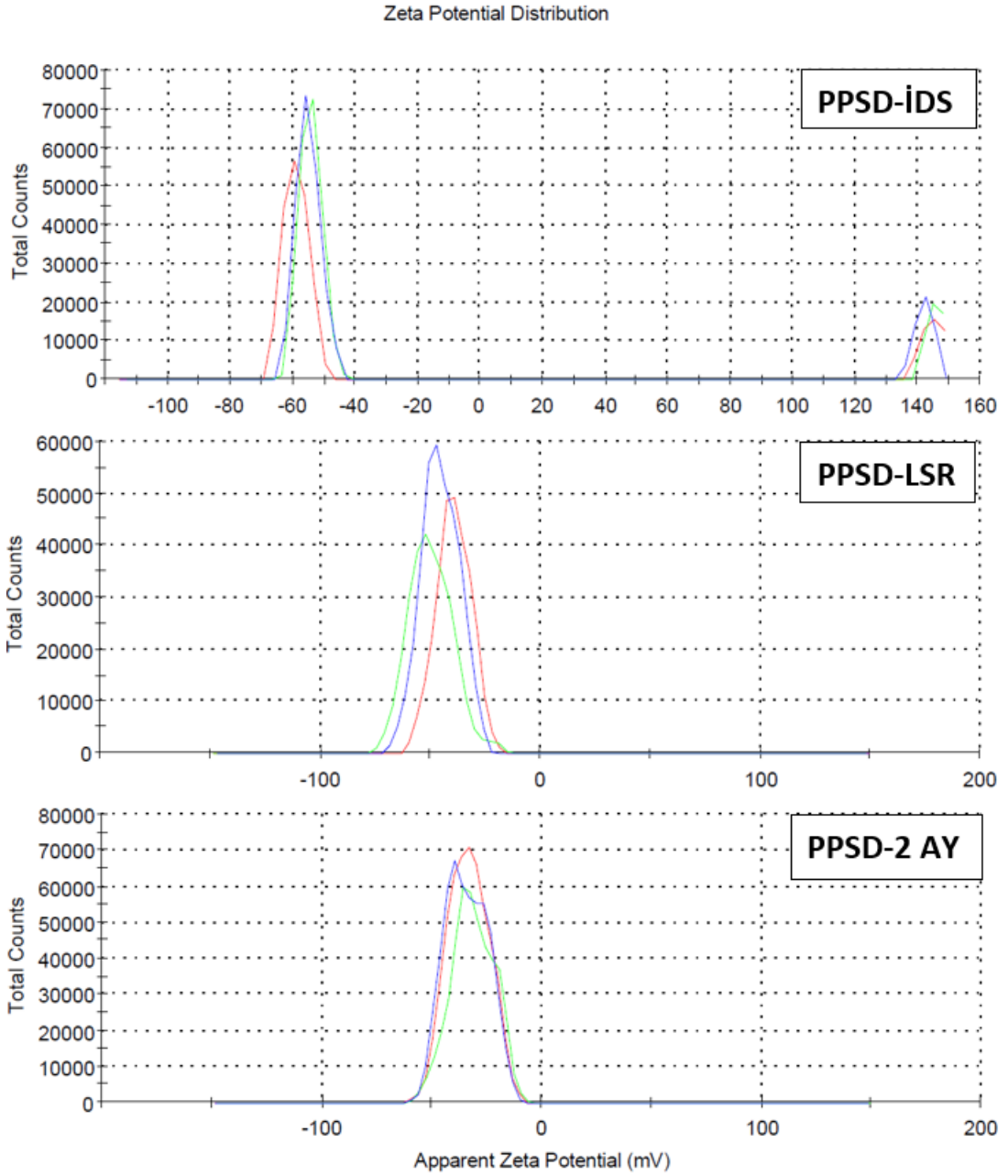
PPSD-İDS ve PPSD-İDÖ numuneleri arasındaki tek fark iyon değişim işleminin gerçekleştirilmesidir. Sonuçlarda görüldüğü üzere iyon değişimi sonrası zeta potansiyelinde büyük bir fark ortaya çıkmıştır. Genel olarak, -30 mV ile +30 mV arasındaki zeta potansiyeline sahip malzemeler kararsız bir yapıya sahip olduklarının göstergesi iken; +30 mV'den yüksek veya -30 mV'den düşük zeta potansiyeline sahip malzemeler kararlı bir yapıya sahip olduklarını gösterir [111].

Yüksek negatif değerdeki zeta potansiyeli, negatif yüklü PSS açısından zengin bir katmanın, sudaki kararlı dağılımdan sorumlu olan PEDOT:PSS koloidal parçacıklarının yüzeyini kapladığını gösterir [50]. PEDOT:PSS polimerinin zeta potansiyel ölçümlerinin pH değişimlerinden etkilendiği ve pH değerlerinin 2'den 7'ye doğru çıktıkça zeta potansiyelin negatif değerinin de giderek yükseldiği literatürde mevcuttur [112]. Buna ek olarak artan tuz (NaCl) konsantrasyonunun da PEDOT:PSS zeta potansiyelini azalttığı görülmüştür [113]. Gerçekleştirilen iyon değişim işleminde PPSD'den Na<sup>+</sup> iyonlarının uzaklaştırılması sayesinde de zeta potansiyelinin güçlenmesi açıklanabilir.



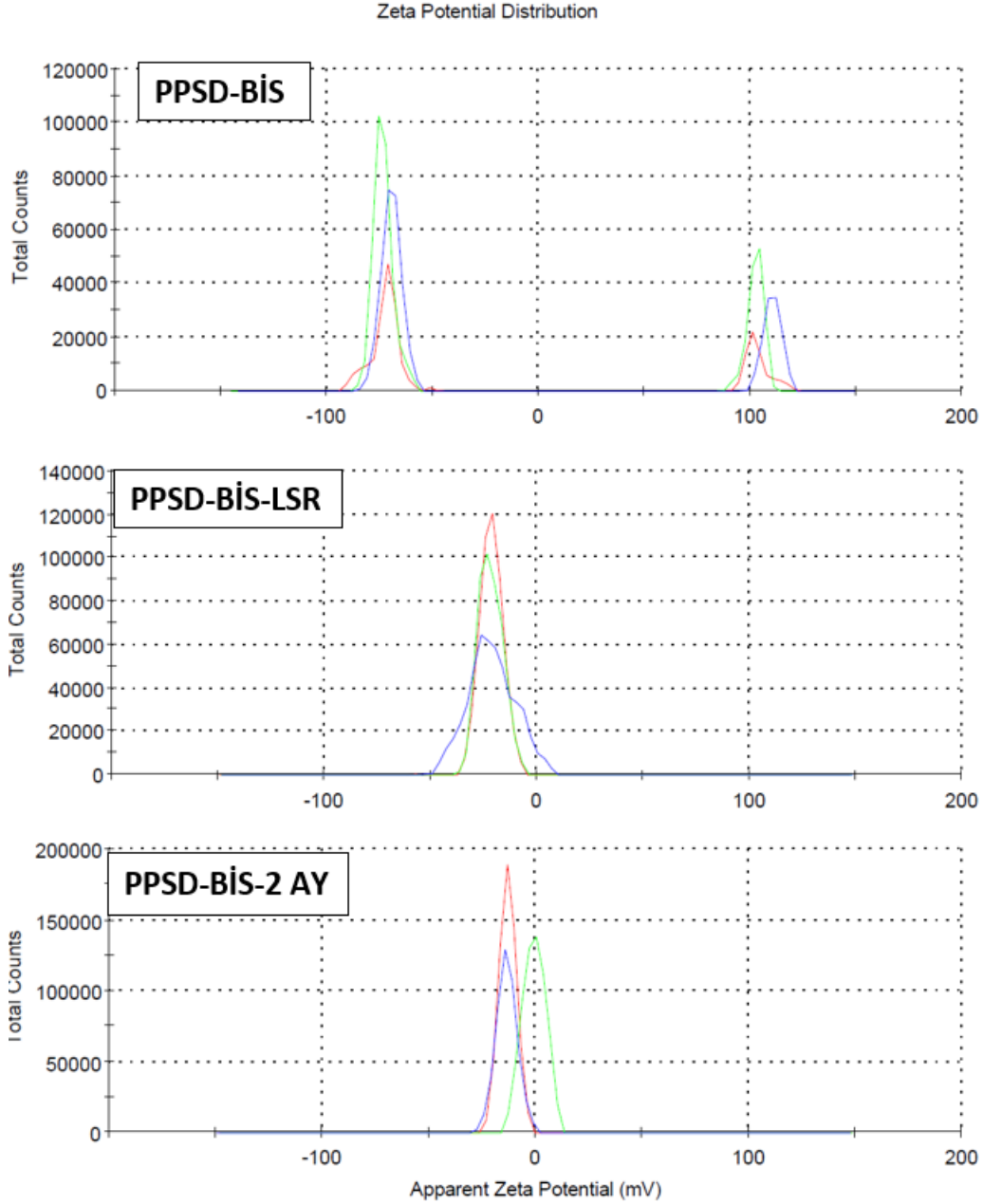
**Şekil 4.7.** PPSD-İDÖ ve PPSD-İDS Zeta Potansiyel Grafikleri

PPSD-İDS, PPSD-LSR ve PPSD-2 AY numunelerinin zeta potansiyel analiz sonuçlarında da parçacık boyutu sonuçları ile uyumlu veriler elde edildiği görülmüştür. PEDOT:PSS zeta potansiyelinin literatürde farklı değerleri olsa da - mV değerine sahip olduğu ve tez kapsamında elde edilen değerlerle eşleştiği görülmüştür [114], [115]. LSR grubunun potansiyelinin -45 bandından, 2-AY grubunda -33 bandına gerilediği dikkate değerdir. Parçacık boyutunun artması ile potansiyelin de azalmaya başladığı grafiklerde göze çarpmaktadır. Bu sonuçlar üzerinden, liyofilizasyon sonrası redisperse etme işleminin PEDOT:PSS üzerindeki etkisinin, dispersiyon halde bırakılmasına kıyasla çok daha verimli bir yöntem olduğu yorumu yapılabilir.



**Şekil 4.8.** PPSD-İDS, PPSD-LSR ve PPSD-2 AY Zeta Potansiyel Grafikleri

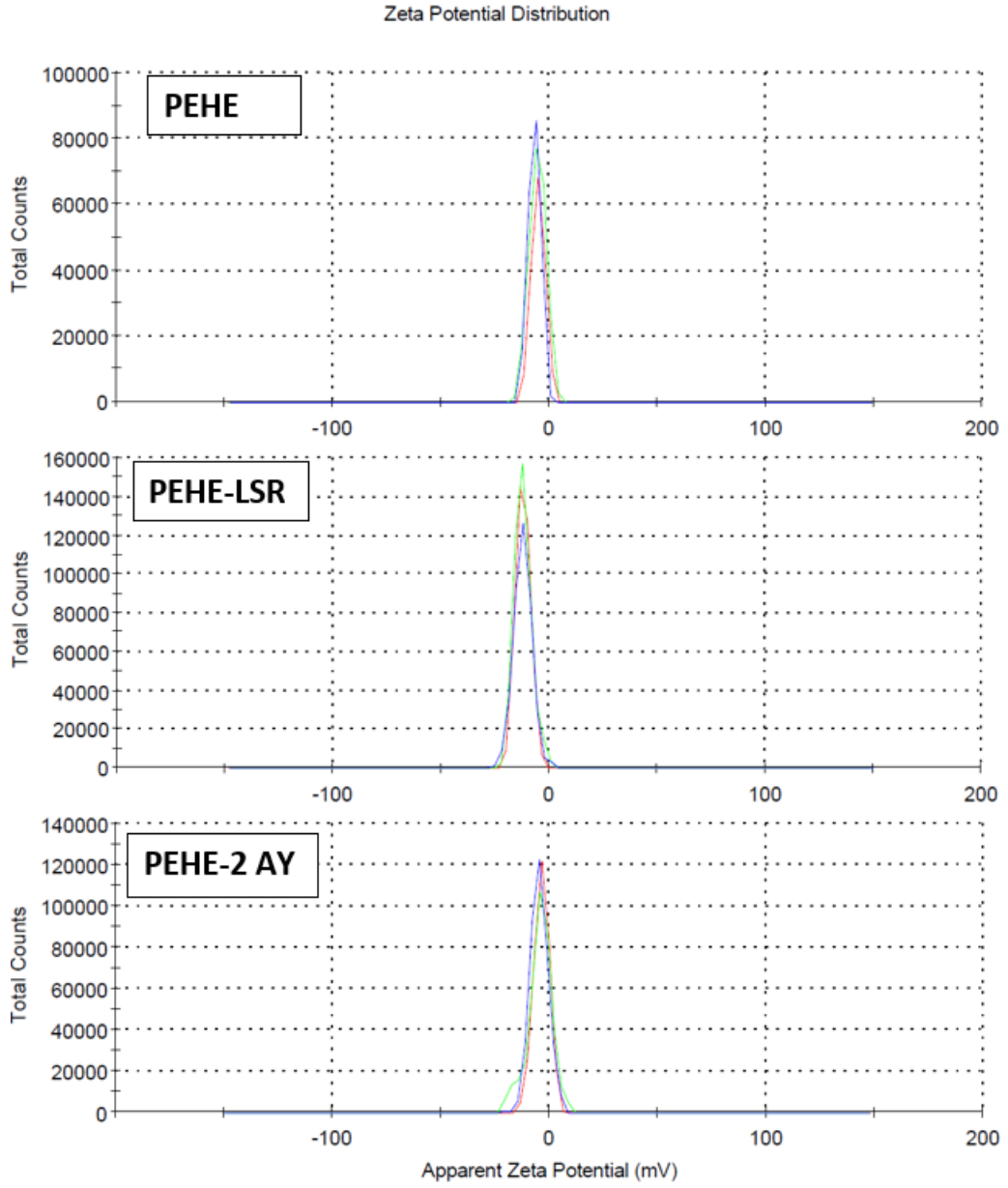
Liyofilizasyon sonrası redisperse etme işleminin PPSD-BİS grubunda da benzer etkileri sergilediği, potansiyel değerinin, LSR numunesinde -21 mV bandından 2 AY numunesinde -12 mV bandına gerilediği görülmektedir.



**Şekil 4.9.** PPSD-BİS, PPSD-BİS-LSR ve PPSD-BİS-2 AY Zeta Potansiyel Grafikleri

PEHE grubunun ölçümlerine bakıldığında, -4.95 mV zeta potansiyeline sahip olduğu görülmektedir. Bu değer PEHE'nin sulu dispersiyonunun yeterince stabil olmadığını, daha rahat agrega oluşturabileceğini ve kaplama işlemlerinde heterojenlik ile karşılaşılabilirliğini göstermektedir. Ayrıca liyofilizasyon işleminin PEHE'nin zeta potansiyel değeri üzerinde olumlu anlamda küçük bir etkisi olduğu görülmüş olsa da bu katkının, malzemenin disperse edilebilirlik ve kararlılık özelliklerini geliştirmemiş olduğu söylenebilir.



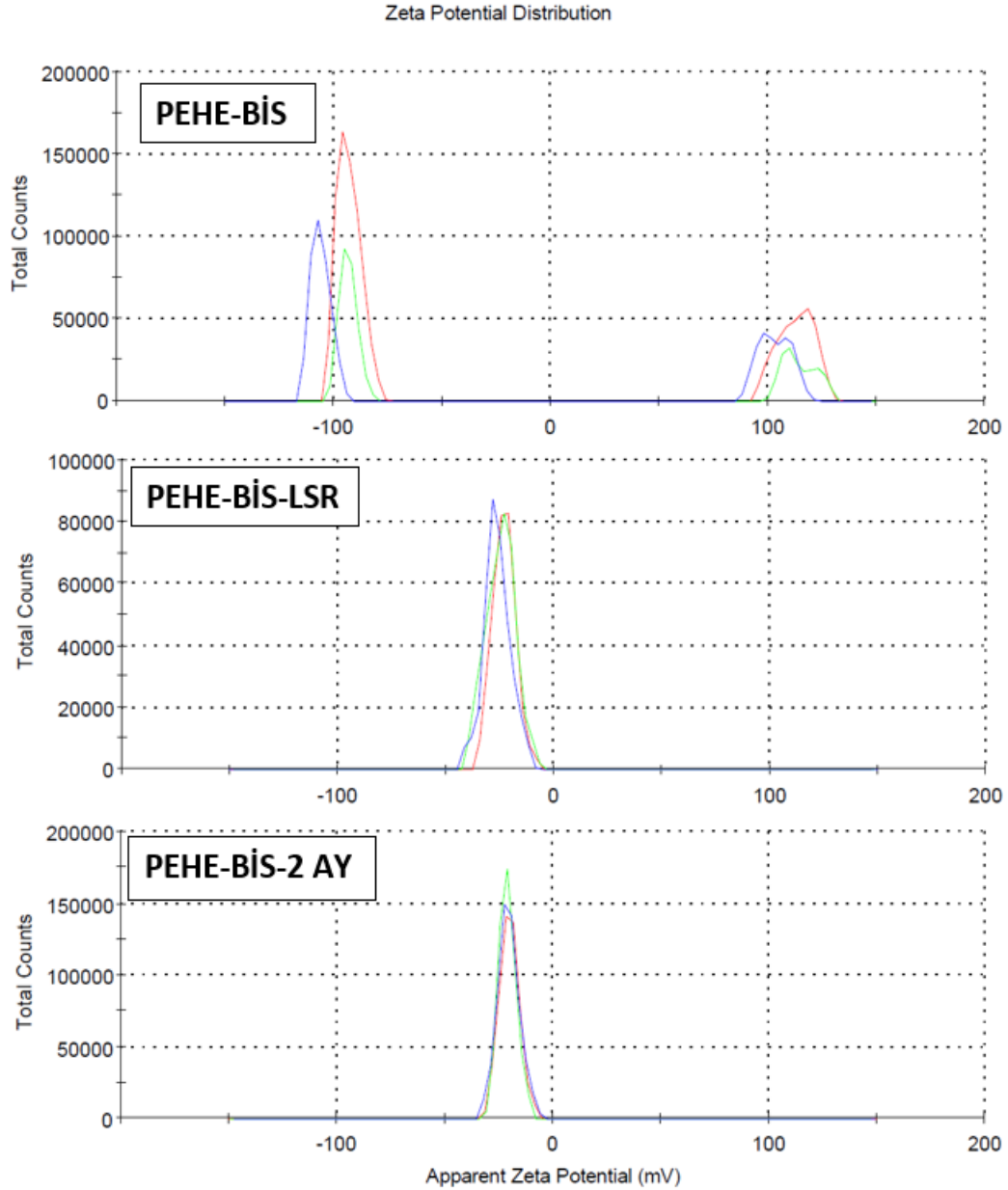


**Şekil 4.10.** PEHE, PEHE-LSR ve PEHE-2 AY Zeta Potansiyel Grafikleri

PEHE-BİS grubunda ise yine PPSD-BİS grubunda olduğu gibi ölçüm sırasında dalgalanma mevcuttur. Bunun BİS kaynaklı olduğu düşünülmektedir. Çünkü elektrostatik parçacık etkileşimlerini değiştirebilecek özel bir süreç olan spesifik iyon adsorpsiyonu, doğal yüzey yükünün ve adsorbe eden iyonun işaretlerine bağlı olarak, yüzey yükünün tersine çevrilmesini mümkün kılabilir. Bu süreç, Li<sup>+</sup> ve Na<sup>+</sup> gibi alkali metal katyonları tarafından indüklenen zeta potansiyelinin işaretinin tersine çevrilmesi gibi durumları ortaya çıkartabilmektedir [116]. Bu

fenomenin PPSD-BİS ve PEHE-BİS numunelerinde hem negatif hem de pozitif yönde potansiyel ölçümlerine sebep olduğu düşünülmektedir.

Liyofilizasyon sonrası redisperse etme işleminin 2 mV kadar bir olumlu katkısı olmuş olsa da potansiyelin eriştiği değerin -22 mV bandında olması, PEHE-BİS'in düşük kararlılığa sahip olduğunun göstergesidir.



**Şekil 4.11.** PEHE-BİS, PEHE-BİS-LSR ve PEHE-BİS-2 AY Zeta Potansiyel Grafikleri

#### 4.1.3. Atomik Absorpsiyon Spektroskopisi (AAS)

Hazırlanan demir ve sodyum standartları üzerinden kalibrasyon eğrileri hazırlanmış ve elde edilen sonuçlar kalibrasyon eğrileri üzerinden yorumlanmıştır. Numuneler deiyonize su ile 1:10, 1:50 ve 1:100 oranlarında seyreltilmiş ve analizler bu numuneler üzerinden gerçekleştirilmiştir. 1:10 ve 1:50 seyreltme oranına sahip numunelerde iyon tayin işlemi verimli olarak gerçekleştirilemediği için 1:100 seyreltme oranına sahip numuneler üzerinden analiz yorumlanmıştır.

Demir iyonunun PPSD-İDÖ numunesindeki absorpsiyon okuması 0.1584 değerinden PPSD-İDS numunesinde 0.0139 değerine gerilemiştir. Sodyum iyonunun PPSD-İDÖ numunesindeki yoğunluk okuması 1.2575 değerinden PPSD-İDS numunesinde 1.1412 değerine gerilemiştir. Kalibrasyon eğrisi üzerinden elde edilen değerlere bakıldığında ise demir iyonu 19 ppm'den 1 ppm'e düşmüş, sodyum iyonu ise 2.5 ppm'den 2 ppm'e düşmüştür.

<b>DEMİR</b> <b>1:100</b>	1.Absorbans Okuması	2.Absorbans Okuması	3.Absorbans Okuması	Ortalama Absorbans
PPSD-İDÖ	0.1568	0.1592	0.1591	1.1584 ± 0.001
PPSD-İDS	0.0147	0.0133	0.0136	0.0139 ± 0.0007

**Çizelge 4.1.** PPSD-İDÖ ve PPSD-İDS için Demir İyonu Absorbans Ölçümleri

<b>SODYUM</b> <b>1:100</b>	1.Yoğunluk Okuması	2.Yoğunluk Okuması	3.Yoğunluk Okuması	Ortalama Yoğunluk
PPSD-İDÖ	1.2574	1.2577	1.2575	1.2575 ± 0.0001
PPSD-İDS	1.1390	1.1421	1.1424	1.1412 ± 0.001

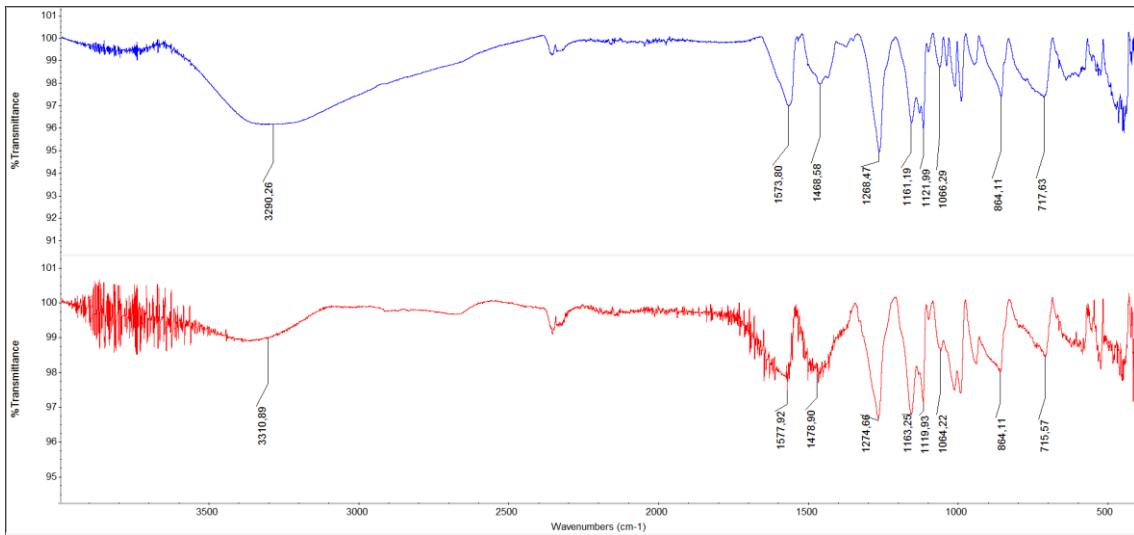
**Çizelge 4.2.** PPSD-İDÖ ve PPSD-İDS için Sodyum İyonu Yoğunluk Ölçümleri

Yukarıdaki verilerden de anlaşılacağı üzere diyaliz membranı ile iyon değişim işlemi sonucunda Demir iyonunun büyük bir çoğunluğunun ve Sodyum iyonunun da belirli bir kısmının PPSD'den başarılı bir şekilde uzaklaştırıldığı anlaşılmaktadır.

#### 4.1.4. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)

Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopileri 4000-500  $\text{cm}^{-1}$  dalga boyu aralığında ve düzeltilmiş transmittans verileri olarak verilmiştir.

PPSD-İDÖ (Mavi) ve PPSD-İDS (Kırmızı) spektrumlarında PEDOT:PSS karakteristik pikleri yer almaktadır. Her iki numune için de 3300  $\text{cm}^{-1}$  hizasındaki pikler hidroksil gruplarının (O-H) gerilme titreşimini [117], 1573 ve 1468  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pikler, PEDOT:PSS polimerinin eşlenik alken (C = C) yapısındaki gerilme titreşimini [118], 1268  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pikler S = O titreşimini [119], 1161, 1117 ve 1068  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pikler C-O-C yapı titreşimini [120], 864 ve 711  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pikler aromatik sülfonat ester grubunu [121] temsil etmektedir.



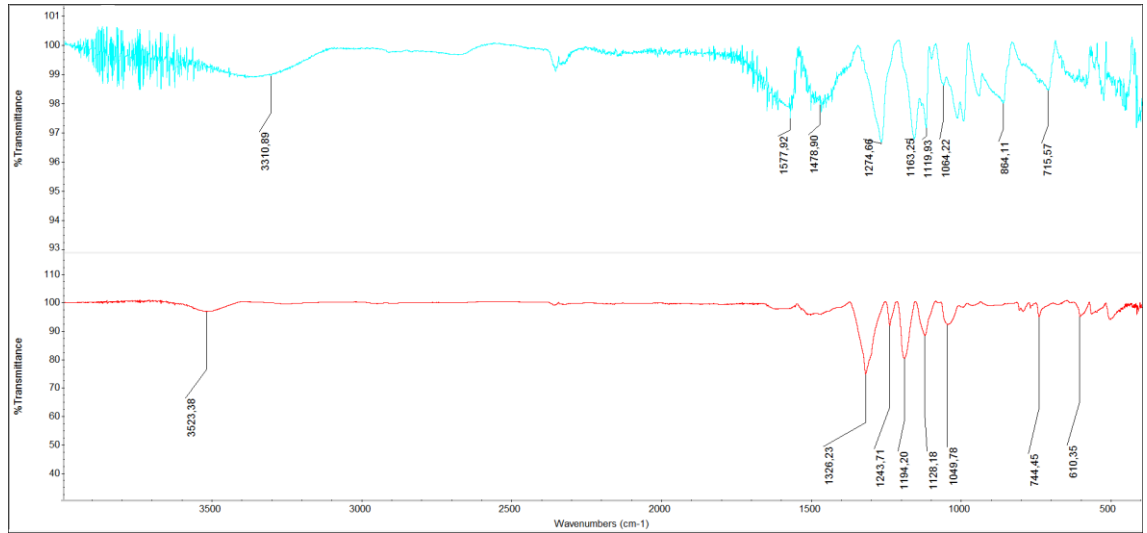
Şekil 4.12. PPSD-İDÖ (Üstteki) ve PPSD-İDS (Alttaki) FTIR spektrumları

İDÖ ve İDS numunelerinin piklerinde göze çarpan en büyük farklılık İDS spektrumunda O-H pikinin İDÖ'ye kıyasla çok daha zayıf olduğudur. Bunun

sebebinin iyon değişim işlemleri sırasında birleşen OH<sup>-</sup> ve H<sup>+</sup> iyonlarının su molekölü oluşturmasından dolayı azalan OH<sup>-</sup> iyonu olduğu söylenebilir.

PPSD/BİS numunesi için de karakteristik pikler spektrumda mevcuttur.

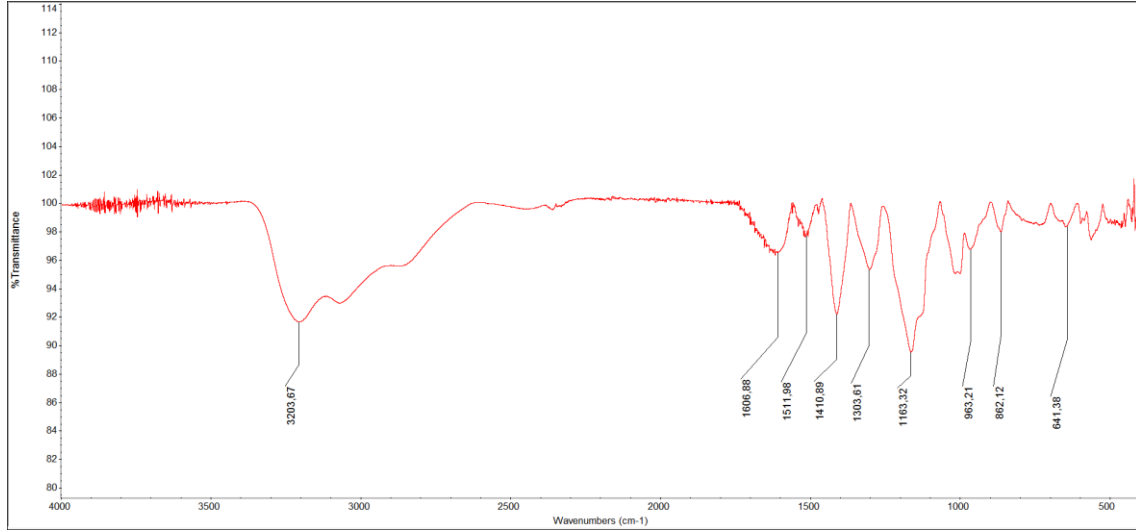
PPSD (Mavi) ve PPSD/BİS (Kırmızı) spektrumlarında PEDOT:PSS karakteristik pikleri yer almaktadır. 744 cm<sup>-1</sup>'deki CF<sub>3</sub>, C-S, S-N gerilmesinin simetrik bükölmesi ve 610 cm<sup>-1</sup>'deki CF<sub>3</sub> asimetrik bükölmesi PPSD içeriğinde BİS varlığını göstermektedir [122]. Diğer pikler PPSD bünyesinde halihazırda bulunan piklerdir.



**Şekil 4.13.** PPSD-İDS (Üstteki) ve PPSD/BİS (Altta) FTIR spektrumları

PEHE için elde edilen spektrum da literatür ile eşleşmektedir.

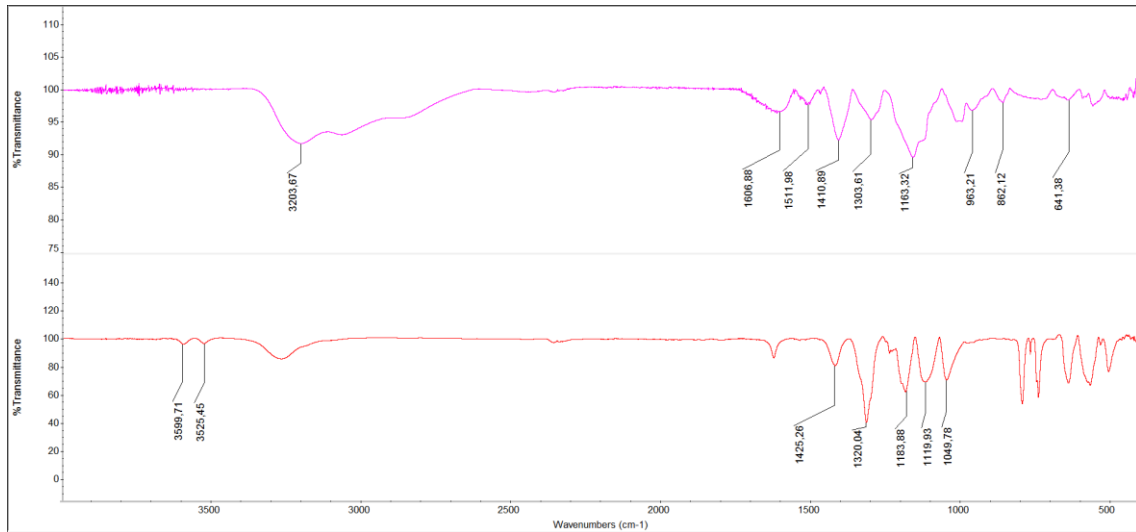
3203 cm<sup>-1</sup>'deki pik O-H gerilme titreşimini [123], 1606 ve 1410 cm<sup>-1</sup>'deki pikler karboksilat anyonunun (COO<sup>-</sup>) asimetrik aksenal deformasyonunu [124], 1303 cm<sup>-1</sup> ve 1511 cm<sup>-1</sup>'de ortaya çıkmış pikler sırasıyla tiyofen halkalarının kinoidal yapısının C-C ve C=C gerilme titreşimlerini, 1163 cm<sup>-1</sup>'deki pik etilen dioksi halkasında uzanan C-O-C bağını, 963, 862 ve 641 cm<sup>-1</sup>'deki pikler tiyofen halkasındaki C-S bağ gerilme titreşimlerini [110] temsil etmektedir.



**Şekil 4.14.** PEHE FTIR spektrumu

BİS de yine aynı şekilde literatür ile eşleşmektedir.

PEHE (Mor) ve PEHE/BİS (Kırmızı) spektrumlarında PEHE karakteristik pikleri yer almaktadır.  $3599\text{ cm}^{-1}$  ve  $3525\text{ cm}^{-1}$ 'deki pikler BİS üzerinde adsorbe edilmiş sudan gelen hidroksil gerilmesini (O-H), BİS'in faz içi titreşim piklerinden  $1425\text{ cm}^{-1}$ 'de  $\text{SO}_2$  asimetrik gerilmeyi,  $1320\text{ cm}^{-1}$ 'deki  $\text{SO}_2$ 'nin faz dışı asimetrik gerilmesini ve  $1183\text{ cm}^{-1}$ 'deki asimetrik  $\text{CF}_3$  gerilmesini,  $1119\text{ cm}^{-1}$ 'deki  $\text{SO}_2$ 'nin simetrik gerilmesi ve  $1049\text{ cm}^{-1}$ 'deki asimetrik S-N-S gerilmesini [125] temsil etmektedir.



**Şekil 4.15.** PEHE (Üstteki) ve PEHE/BİS (Alttaki) FTIR spektrumları

#### 4.1.5. Sulu Dispersiyonların pH Ölçümü

Sentezlenen PPSD'nin iyon değişim işlemi öncesi ve sonrası yapılan pH ölçümleri, diyaliz membranının iyon değişim işlemi için başarılı bir yöntem olduğunu ortaya koyabilmektedir. PPSD için yapılan iyon değişim öncesi ve sonrası pH ölçümleri, anyon ve katyon değişimlerinin sulu dispersiyonlarda pH değerinin asidik değerden nötre yaklaştırdığını göstermektedir.

	1.Ölçüm	2.Ölçüm	3.Ölçüm	Ortalama pH
<b>PPSD-İDÖ</b>	1.12	1.10	1.08	1.10 ± 0.02
<b>PPSD-İDS</b>	4.40	4.46	4.50	4.45 ± 0.05
<b>PPSD-BİS</b>	5.52	5.53	5.55	5.53 ± 0.01
<b>PPSD-GLİ</b>	5.04	5.06	5.10	5.06 ± 0.03
<b>PPSD-BİS-GLİ</b>	5.34	5.36	5.36	5.35 ± 0.01
<b>PEHE</b>	1.04	1.01	0.99	1.01 ± 0.02
<b>PEHE-BİS</b>	1.24	1.23	1.23	1.23 ± 0.005
<b>PEHE-GLİ</b>	1.16	1.15	1.18	1.16 ± 0.01
<b>PEHE-BİS-GLİ</b>	1.14	1.12	1.16	1.14 ± 0.02

**Çizelge 4.3.** Sulu dispersiyonların sentez sonrası pH ölçümleri

PPSD'nin pH'ı hakkındaki çalışmalar, çözeltideki proton (H<sup>+</sup>) konsantrasyonunun polimer konsantrasyonuna bağlı bir fonksiyon olarak davrandığını ortaya çıkartmıştır. Asitlik dağılımının (asit seviyesinin) PSS'den kaynaklandığı ve polimerin polielektrolit özelliklerinden dolayı proton konsantrasyonunun ters orantılı seviyesine bağlı olabildiği gösterilmiştir. Ne kadar çok proton PSS zincirleri ile etkileşirse, PSS omurgasındaki negatif yüklerin o kadar daha başarılı bir şekilde dengelenmesi sağlanır ve bundan dolayı pozitif yüklü PEDOT ile PSS'in etkileşimi azaltılmış olur. Bunun sonucunda da düzlemsel PEDOT

omurgasının daha çok deforme olması sağlanır ve PEDOT zincirleri üzerinden elektron transferinin daha basit ve kolay gerçekleşmesi sağlanır (iletkenliği artırır). Daha az PSS kullanılmasından kaynaklı daha az polimer konsantrasyonu oluşması ve bundan kaynaklı protonların PSS tarafından dispersiyona daha çok salınması negatif yüklü PSS zincirleri ile pozitif PEDOT omurgası arasında elektrostatik çekimin artmasına sebep olur. Bu elektrostatik çekim de PEDOT omurgasının düzlemselliğini değiştirebilir ve polimerin molekül içi elektron transfer kapasitesini yani iletkenliğini azaltabilir [126].

Sentez sırasında yüksek PSS oranı kullanımı nedeniyle protonların PSS zincirlerinden daha zor salınması zincirlerdeki proton sayısı arttırmış ve bu da iletkenliği arttırırken daha az sayıda proton dispersiyonda yer almış ve iletkenlik yüksek tutulurken salınan proton miktarı da azaltılmıştır.

Buna ek olarak PPSD'nin bilinen ortalama pH'ı 1.6-1.7 arasındadır ve sentezlenen PPSD'nin düşük pH değerine (daha asidik) sahip olmasının sebebinin literatüre göre daha yüksek PSS kullanımından kaynaklı oluşan sülfonik asit grupları olduğu düşünülmektedir. pH'ın 1,10'dan 4,45 seviyelerine ani bir şekilde yükselmesi, asit gruplarının baz grupları ile nötralizasyonunu açıkça gösterir [127].

Bu pH yükselmesinin sebebi olarak, iyon değişim işlemi sırasında PPSD'ye salınan OH<sup>-</sup> iyonlarının H<sup>+</sup> iyonlarına göre fazla olduğu ve bu OH<sup>-</sup> iyonlarının halihazırda PPSD'de bulunan H<sup>+</sup> iyonları ile ve yeni eklenen H<sup>+</sup> iyonları ile birleşerek su molekülleri oluşturduğu ve bu nedenle pH değerinin nötre yaklaştığı yorumu yapılabilir. Bunlara ek olarak, iyon değişimi sonrası PPSD'ye eklenerek elde edilen PPSD/BİS ve PPSD/Gliserol dispersiyonlarında da pH, iyon değişim işlemi sonrası nötre yaklaşmıştır.

Sonuç olarak yapılan iyon değişim işlemlerinin başarısının göstergesi olarak aralarındaki terk farkın iyon değişim işlemi olduğu PPSD-İDÖ ve PPSD-İDS numuneleri arasındaki pH farkı ortaya konulmuştur.

Bunlara ek olarak, liyofilizasyon sonrası redisperse etme işleminin sonucunda PPSD, PPSD-BİS, PEHE ve PEHE-BİS gruplarındaki pH değişimi incelenmiştir.

Aşağıdaki tabloda redisperse malzemelerin pH değerleri tablo halinde verilmiştir.



	1.Ölçüm	2.Ölçüm	3.Ölçüm	Ortalama pH
<b>PPSD-LSR</b>	5.80	5.79	5.78	5.79 ± 0.009
<b>PPSD-BİS-LSR</b>	5.60	5.62	5.63	5.61 ± 0.015
<b>PEHE-LSR</b>	1.37	1.35	1.34	1.35 ± 0.015
<b>PEHE-BİS-LSR</b>	2.56	2.55	2.54	2.55 ± 0.01

**Çizelge 4.4.** PPSD, PPSD-BİS, PEHE ve PEHE-BİS'in liyofilizasyon sonrası redisperse edilmesi işlemi sonrasındaki pH ölçümleri

Son olarak, kaplama işlemi öncesi dispersiyonlara ağırlıkça 1:5 oranında Etilen Glikol eklenmesi sonrası nihai pH değerleri aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

	Sentez Sonrası pH	LSR pH	EG Katkılı Nihai pH
<b>PPSD-İDS</b>	4.45 ± 0.05	5.79 ± 0,009	7.28 ± 0.015
<b>PPSD-BİS</b>	5.53 ± 0.01	5.61 ± 0,015	5.70 ± 0.011
<b>PEHE</b>	1.01 ± 0.02	1.35 ± 0,015	1.55 ± 0.02
<b>PEHE-BİS</b>	1.23 ± 0.005	2.55 ± 0,01	2.77 ± 0.005

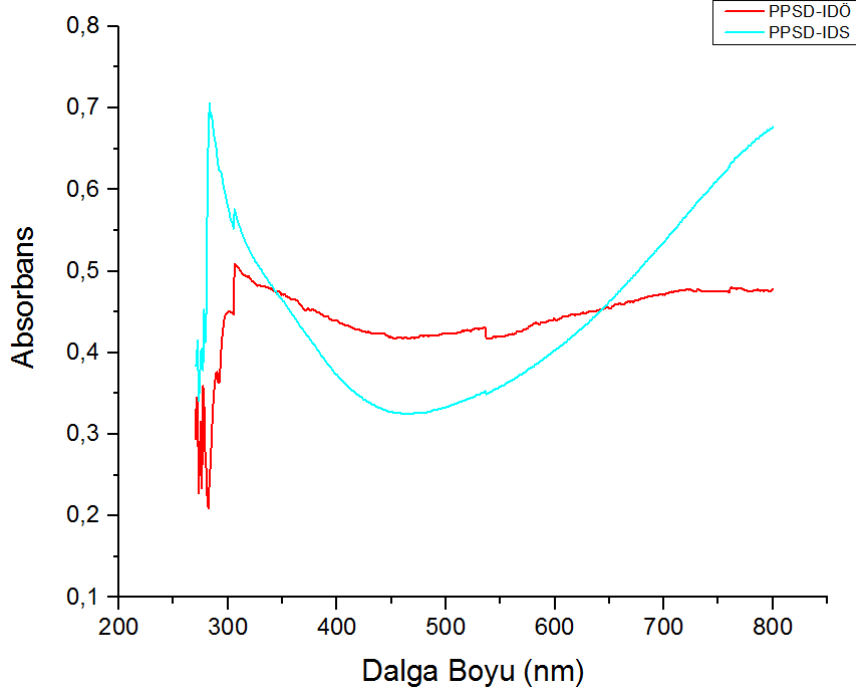
**Çizelge 4.5.** PPSD ve PEHE Gruplarının 3 Farklı İşlem Sonucunda Oluşan Nihai pH Değerleri

#### 4.1.6. Ultraviyole-Görünür Işık Spektroskopisi (UV-Vis)

Dispersiyonların UV-vis absorpsiyon ölçümleri 200-800 nm dalga boyu aralığında gerçekleştirilmiş ve grafikleri oluşturulmuştur.

PPSD-İDÖ ve PPSD-İDS arasındaki absorbans farkının iyon değişimi sonrası oluşan pH farkından kaynaklandığı yorumu yapılabilir. Kalıntı iyonların uzaklaştırılması ile iyonik yoğunluk azalırken pH artmış ve absorbans piklerinde

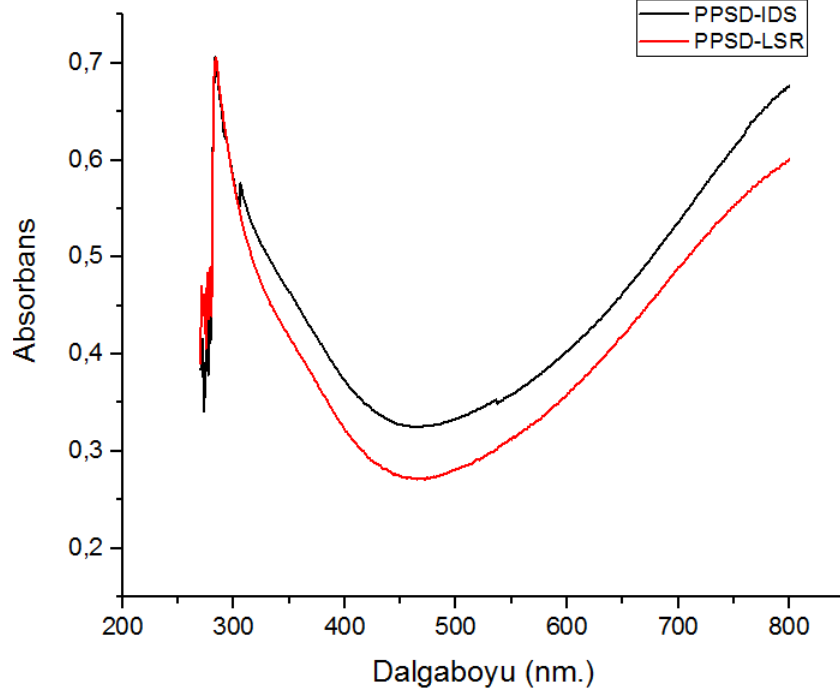
de yüksek pH'ın daha az absorbansa yol açabildiği görülmüştür [128]. Ayrıca anyon ve katyon değişimi sonrası oluşan su molekülleri de PPSD-İDS'nin renk yoğunluğunu azaltmış olabilir.



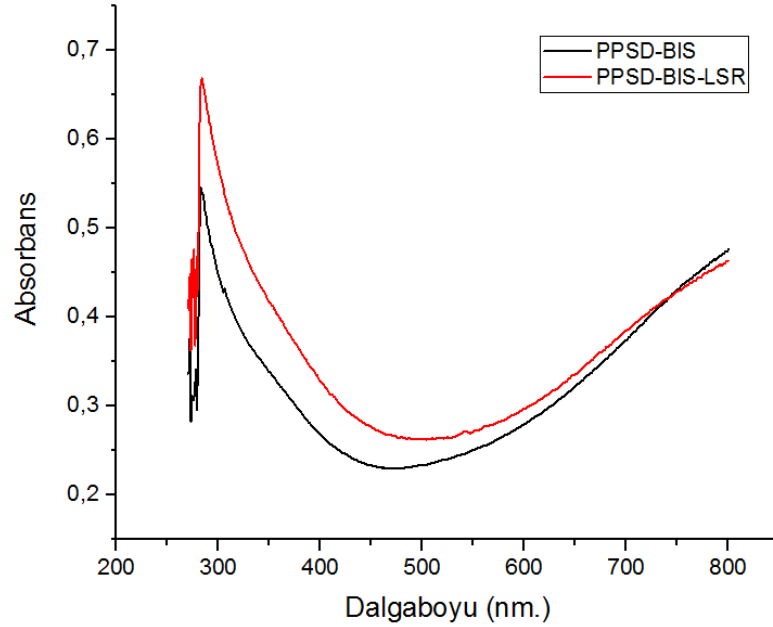
**Şekil 4.16.** PPSD-İDÖ ve PPSD-İDS UV-vis absorbans spektrumları

PPSD-İDS ve PPSD-İDÖ absorpsiyon spektrumları, 260 nm civarında absorbans varlığını göstermektedir ve bu durum PSS'ten kaynaklanan fenil gruplarına atfedilebilir [129]. PPSD-İDS polimer zincirindeki  $\pi$ - $\pi$  geçişine atfedilebilecek 800 nm'de bir biyopolaron absorpsiyon bandının varlığı tahmin edilmektedir. 600 ila 800 nm arasındaki geniş absorpsiyon bandının artmaya devam ettiği de elde edilen koyu mavi-lacivert renkli PPSD'nin literatür ile eşleştiğini kanıtlamaktadır [130].

Bu ölçümlere ek olarak PPSD grubunun LSR versiyonları ile sentez sonrası numunelerin ölçülmüş Uv-vis spektrumları karşılaştırılmış ve yine 260 nm civarında absorbans varlığı gözlenmiştir. Liyofilizasyon ve redisperse edilme işlemlerinin PPSD ve PPSD-BİS'in absorpsiyon özelliklerini çok büyük ölçüde etkilemediği görülmüştür.



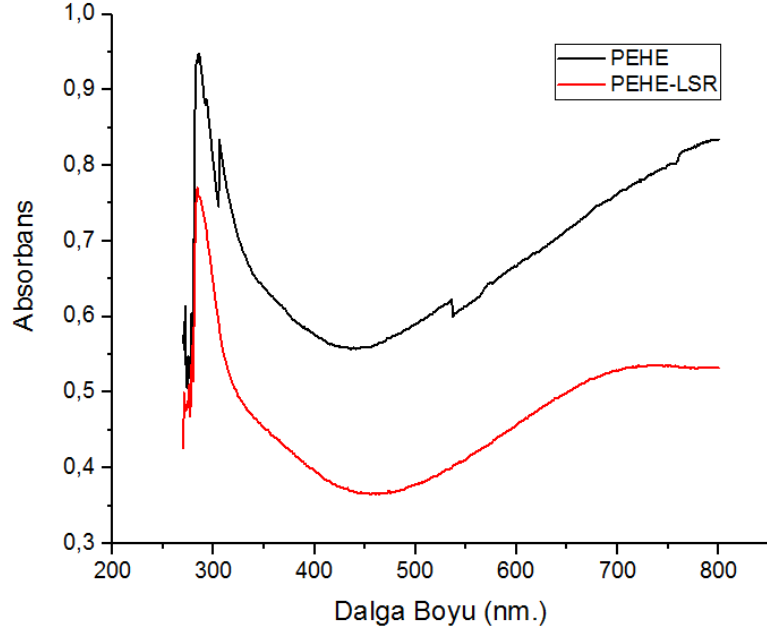
**Şekil 4.17.** PSD-İDS ve PSD-LSR gruplarının UV-vis absorbans spektrumları



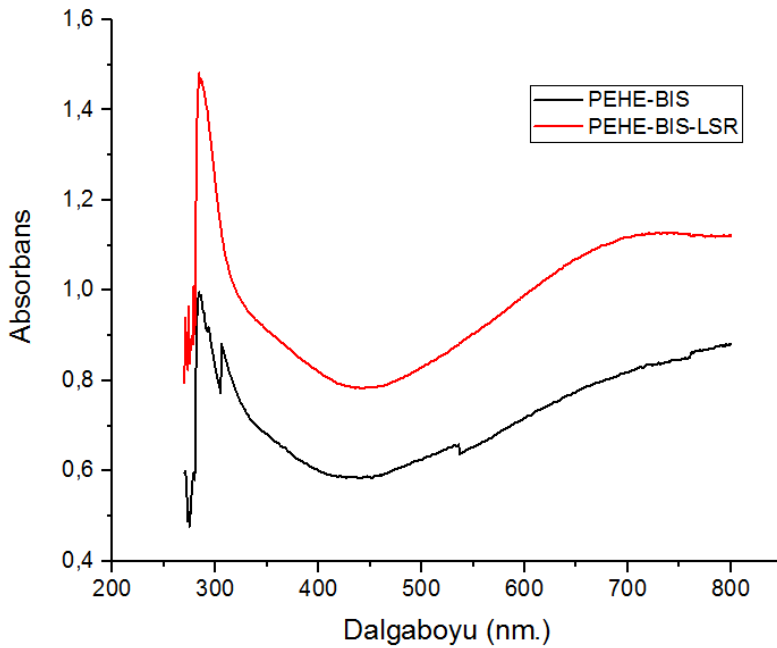
**Şekil 4.18.** PSD-BİS ve PSD-BİS-LSR gruplarının UV-vis absorbans spektrumları

PEHE grubu için de LSR versiyonları ile sentez sonrası numunelerin ölçülmüş Uv-vis spektrumları karşılaştırılmıştır. Liyofilizasyon ve redisperse edilme

işlemlerinin PEHE ve PEHE-BİS'in absorpsiyon özelliklerini değiştirdiği ve PEHE grubunun liyofilizasyon işlemine karşı hassas olduğu ve redisperse edilme işleminin zeta parçacık boyutu ve zeta potansiyel analizlerinde de görüldüğü üzere PEHE grubu için verimli bir yöntem olmadığı yorumu yapılabilir [109].



şekil 4.19. PEHE ve PEHE-LSR UV-vis absorbans spektrumları



**Şekil 4.20.** PEHE-BİS ve PEHE-BİS-LSR UV-vis absorbanans spektrumları

## **4.2. Polimer ve Kompozit Filmlerin Karakterizasyonu**

Elde edilen PDMS, PLLA ve kompozit filmlerin karakterizasyon analizleri yapılmıştır. Bunlar, taramalı elektron mikroskobu (SEM), Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi (FTIR), four-point probe (FFP) ile öz direnç ve iletkenlik ölçümleri, temas açısı ölçümleri, boyut ölçümleri, degradasyon testi, şişme testidir. Sonuçlar aşağıdaki ilgili başlıklarda verilmiştir.

### **4.2.1. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile Kompozit Filmlerin Görüntülenmesi ve Boyut Ölçümleri**

PPSD, PPSD-BİS, PEHE ve PEHE-BİS kaplı PDMS ve PLLA kompozit filmlerin SEM kullanılarak görüntüleri alınmış, kaplama ve film morfolojisi, kaplama kalınlıkları ve genel mikroyapı hakkında bilgi edinilmiştir.

#### **4.2.1.1. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile Kompozit Filmlerin Görüntülenmesi**

Kompozit filmler PDMS ve PLLA bazlı yalıtkan polimer temelli olarak 2 başlık altında incelenmiştir. İletken polimer kaplamaları, yalıtkan polimerler filmlerin yüzey morfolojileri ve yapıları nedeniyle farklı sonuçlar vermekte ve bu nedenle ayrı incelenmeleri ve gruplandırılmaları gerekmektedir.

##### **4.2.1.1.1. PDMS Temelli Kompozit Filmler**

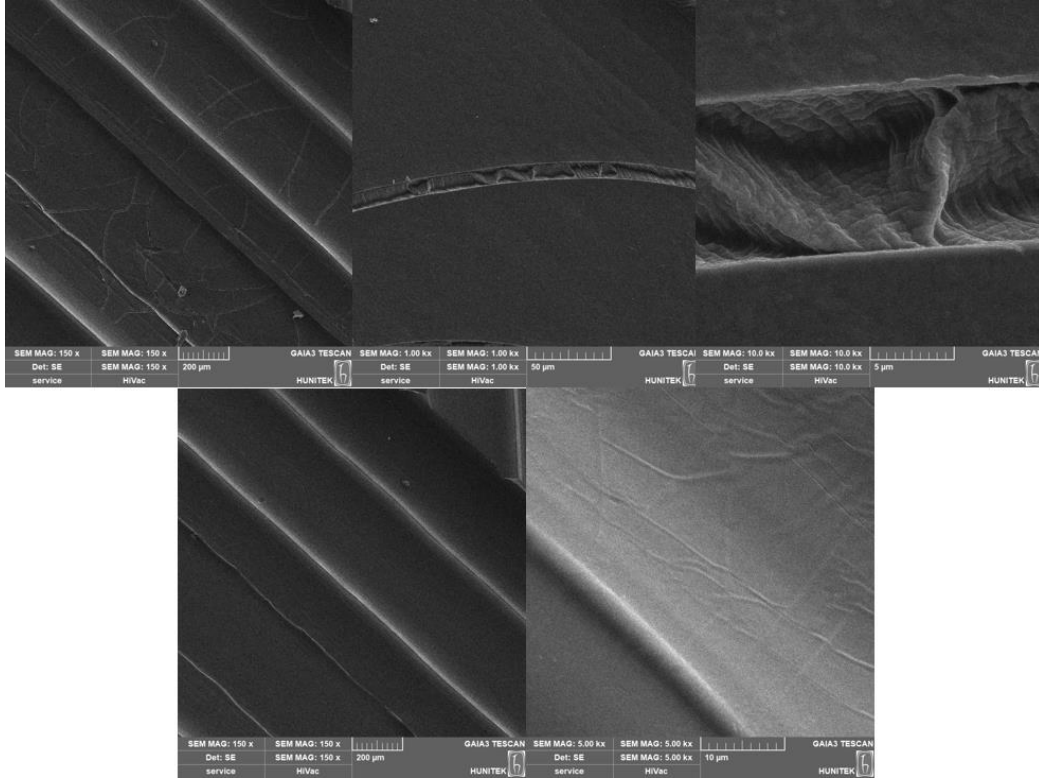
Toplamda 4 farklı grup kompozit olan PPSD-PDMS, PPSD-BİS-PDMS, PEHE-PDMS ve PEHE-BİS-PDMS bu başlık altında incelenmiştir.

###### **4.2.1.1.1.1. PPSD-LSR-EG-PDMS**

PPSD-PDMS numunesinin SEM görüntülerine bakıldığında, öncelikli olarak belirli film yüzeylerindeki kaplamalarda esneme sonrası oluşan çatlamlar

görülmektedir. Bu çatlaklar, polimer kaplamalarının birbirleriyle olan bağlantılarını azaltmakta bazı bölgelerde de tamamen kopartmakta ve bu nedenle de iletkenliğin azalmasına sebebiyet vermektedir. 1.görsel grubunun ilk 3 görüntüsü, oluşan çatlakların ve onların arttırılmış büyütmeyle elde edilmiş görüntüleridir. Çatlakların büyütülmüş görüntülerinde, çatlak duvarlarına bakıldığında, PDMS ve PPSD polimerlerinin farklı morfolojik görünümlere sahip olduğu görülmektedir.

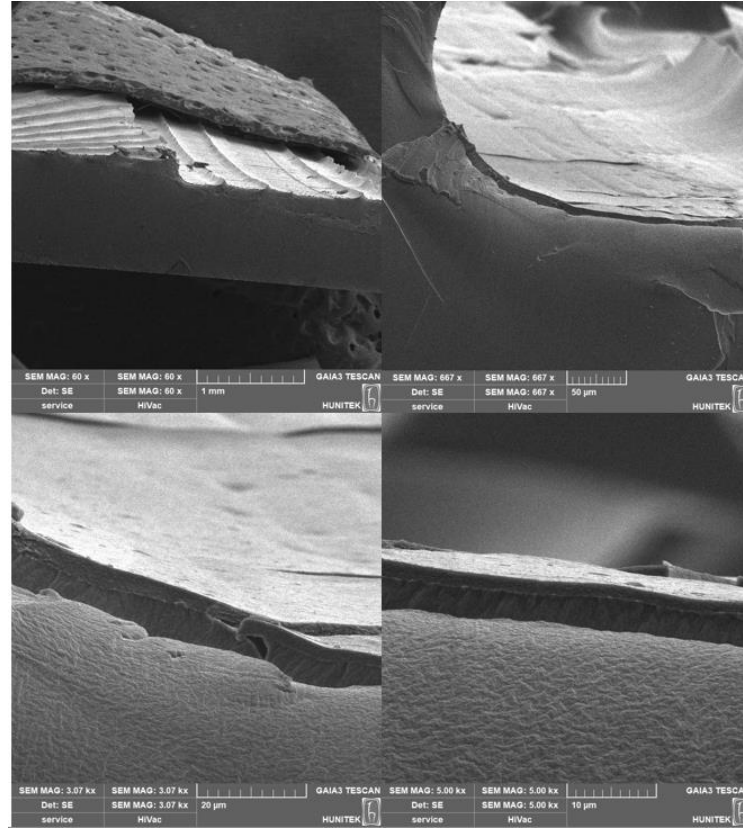
Onların altında bitişik halde yer alan 2'li SEM görüntüsü ise aynı numune üzerinde esneme sonrası zarar görmemiş kaplama yüzeyini göstermektedir. PDMS üzerindeki kaplamanın çok ince olmasından kaynaklı son görüntüdeki PPSD kaplamasının sürekli ve boşluksuz, aralık olmayan pürüzsüz yapısı dikkat çekmektedir. Bu görüntü kaplamanın başarılı şekilde yapıldığını göstermektedir.



**Şekil 4.21.** PPSD-LSR-EG-PDMS Kompozit Film Kanallarındaki Kaplamaların Üstten SEM Görüntüsü

Aşağıdaki 2. görüntü grubunda ise PPSD-PDMS filminin kesit görüntüleri bulunmaktadır. Bu görüntülerde PPSD kaplamasının pürüzsüzlüğü daha net

anlaşılmaktadır. Kesitin arttırılmış büyütmelelerinde PPSD ince film kaplamasının PDMS numunesi üzerinde oluşturduğu sürekli yapı görülmektedir. 4.görüntüde aşağıda açık gri renkli bölge PDMS filminin kesilmiş yüzeyidir. Morfolojik olarak da diğer görüntülerdeki PDMS yapısıyla eşleşmektedir. Açık gri bölgenin üzerindeki koyu gri renkli bölüm iki parçadan oluşmaktadır. Koyu gri renkteki bölgenin altındaki bölüm yine PDMS filme ait olup aynı şekilde diğer PDMS görüntülerindeki morfoloji ile uyuşmaktadır. Üstteki yatay bölüm ise PPSD kaplamasının kendisidir ve PPSD kaplamasının morfolojik görüntüsü literatür ile uyuşmaktadır [131], [132].

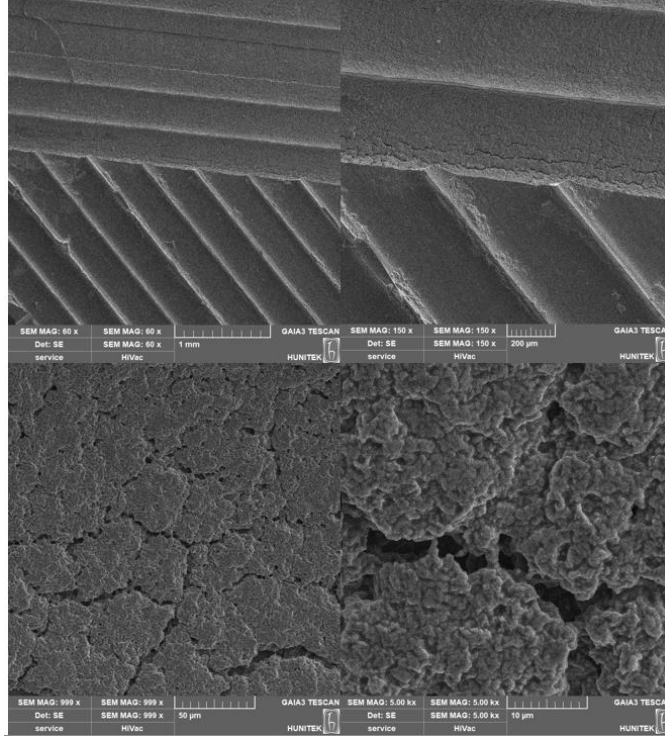


**Şekil 4.22.** PPSD-LSR-EG-PDMS Kompozit Film Kanallarındaki Kaplamaların Kesit SEM Görüntüsü

#### 4.2.1.1.1.2. PPSD-BİS-LSR-EG-PDMS

PPSD-BİS-PDMS numunesinin SEM görüntülerine bakıldığında, öncelikli olarak film yüzeylerindeki kaplamalarda gözükten PPSD-BİS kaplamasının çatlaklı yapısı dikkat çekmektedir. Bu yoğun görünümlü yapılar düzensiz oluşmuş PPSD-

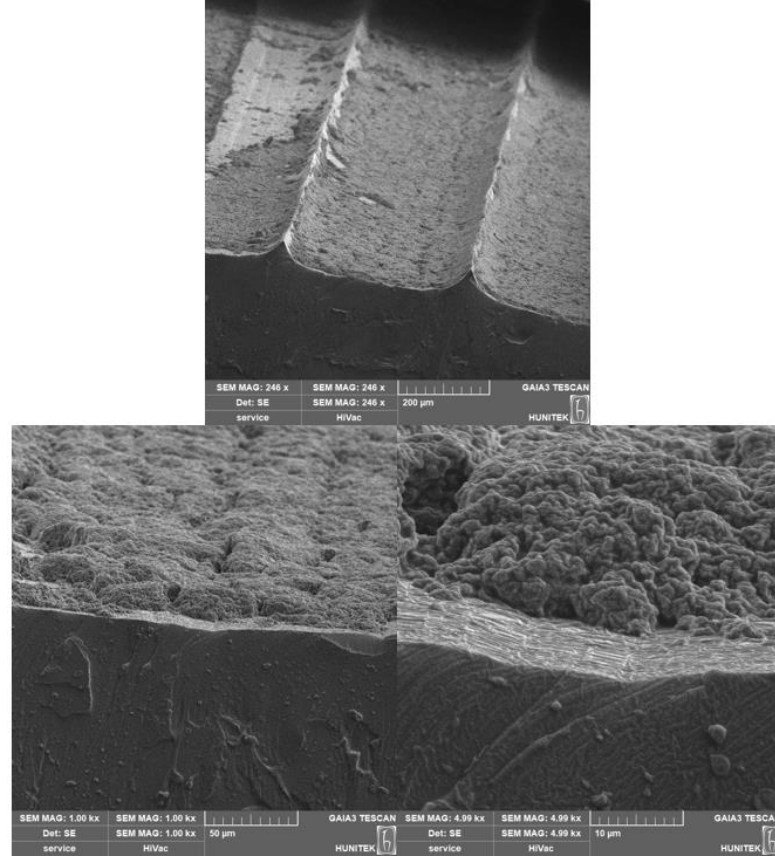
BİS kaplamasının yığılmasından dolayı esneme sonrası yoğun bir çatlama göstermese de direkt PDMS yüzeyinin gözükmemesini engelleyerek kendi altındaki katmanın devamı olan iletken polimer yapısının gözükmemesini sağlamaktadır.



**Şekil 4.23.** PPSD-BİS-LSR-EG-PDMS Kompozit Film Kanallarındaki Kaplamaların Üstten SEM Görüntüsü

PPSD-BİS polimer kaplamasının PDMS üzerindeki morfolojik görüntüsü literatür ile eşleşmektedir [133]. Ek olarak, elde edilen PPSD-BİS-PDMS kompozitinin kaplamasının daha pürüzsüz olması gerektiği yorumu yapılabilir. Spin-coating parametrelerinin PPSD-BİS için daha uygun hale getirilebileceği ve ayrıca eklenen EG miktarı ve başlangıçtaki sentezde kullanılan BİS miktarının farklı oranlarının kaplama özelliklerini değiştirebileceği göz önünde tutulmalıdır.



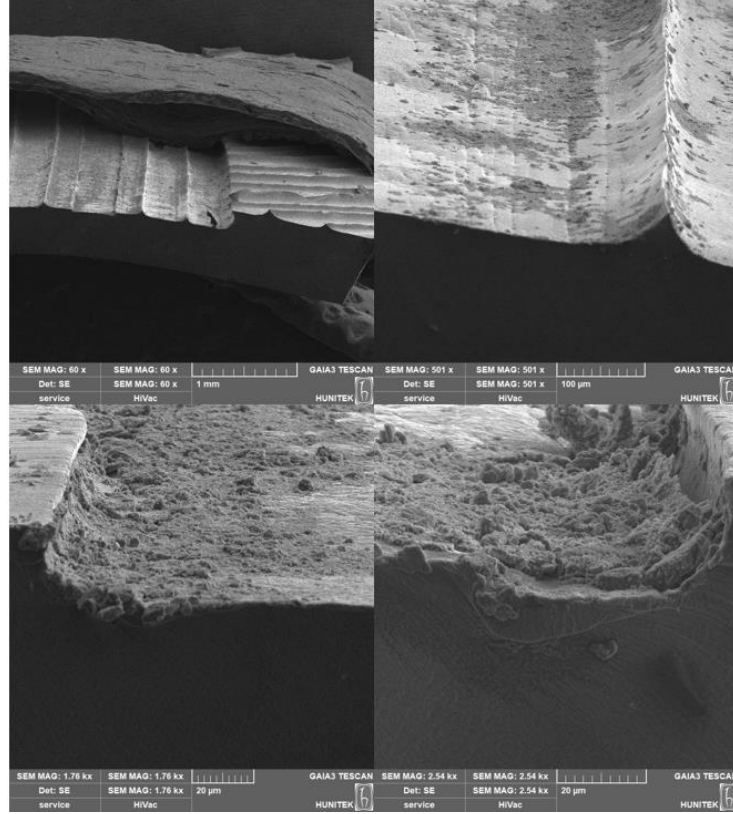


**Şekil 4.24.** PPST-BİS-LSR-EG-PDMS Kompozit Film Kanallarındaki Kaplamaların Kesit SEM Görüntüsü

#### 4.2.1.1.1.3. PEHE-LSR-EG-PDMS

PEHE-PDMS kompozitinde de PEHE kaplamalarının BIS numunelerinde olduğu gibi yığılma eğilimi gösterdiği görülmekle birlikte Heparin tarafından sağlanan tuz kristalleri kaplama morfolojisinde görülmekte ve bu görüntüler literatür ile eşleşmektedir [134]. Yine PEHE-PDMS numunesinin SEM görüntülerinde de esneme sonrası oluşan çatlaklar görülmektedir.

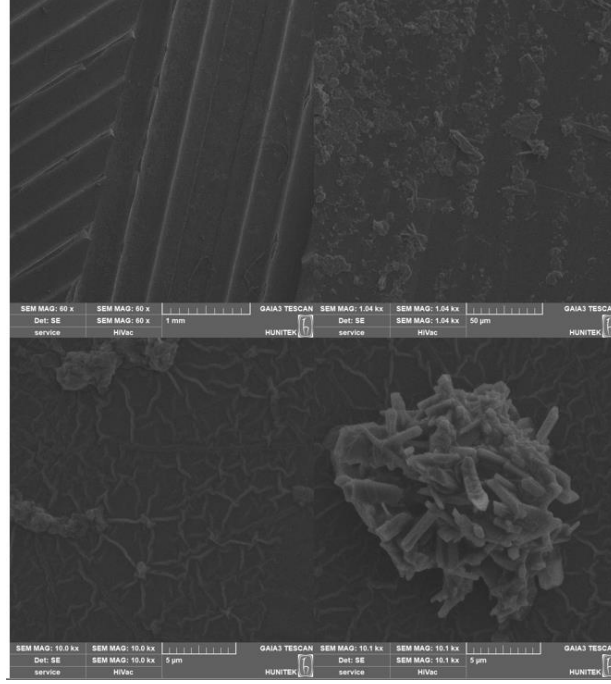




**Şekil 4.26.** PEHE-LSR-EG-PDMS Kompozit Film Kanallarındaki Kaplamaların Kesit SEM Görüntüsü

#### 4.2.1.1.1.4. PEHE-BİS-LSR-EG-PDMS

PEHE-BİS-PDMS kompozitinde ise hem Heparin tarafından hem de BİS tarafından sağlanan tuz kristalleri birleşerek daha kompleks yapıda kristaller oluşturduğu görülmektedir. Bu kristallerin kaplama boyunca homojen dağılmamış olması ve büyük yapıda ve farklı boyutlarda bulunması elektriksel iletkenlik özelliklerini olumsuz etkilemektedir. İletkenlik ölçüm sonuçları da yine dikkate alındığında bu sonuç görülmektedir. 4 iletken polimer arasından en az iletkenliğe sahip olan grup PEHE-BİS-LSR-EG'dir.



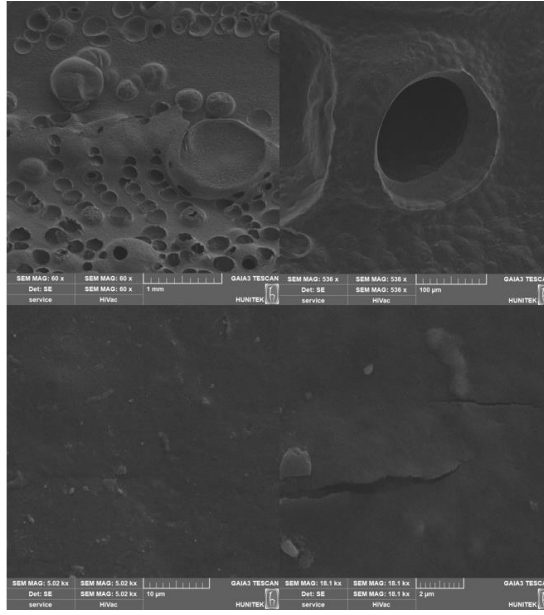
**Şekil 4.27.** PEHE-BİS-LSR-EG-PDMS Kompozit Film Kanallarındaki Kaplamaların Üstten SEM Görüntüsü

#### 4.2.1.1.2. PLLA Temelli Kompozit Filmler

Toplamda 4 farklı grup kompozit olan PPSD-PLLA, PPSD-BİS-PLLA, PEHE-PLLA ve PEHE-BİS-PLLA bu başlık altında incelenmiştir. PLLA filmlerin eldesi sırasında kloroformun kalıptan uzaklaşırken filmlerde oluşturduğu delikler filmlerin özelliklerini büyük ölçüde olumsuz etkilemiştir. Aynı şekilde, kaplama işlemlerinde de sorunlarla karşılaşmıştır. SEM görüntüleri sayesinde bu morfolojik farklılık görülebilmektedir. PLLA filmlerin istenmeyen morfolojide yüzeylere sahip olması nedeniyle, PLLA filmlerin SEM görüntüleri üzerinden yalnızca iletken polimerlerin kaplama morfolojilerinin karşılaştırılması yapılabilmektedir.

##### 4.2.1.1.2.1. PPSD-LSR-EG-PLLA

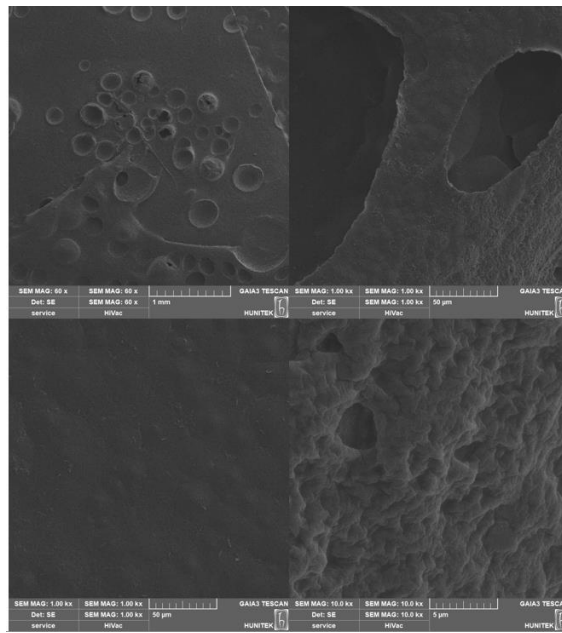
PPSD-PLLA numunesine bakıldığında PPSD'nin yüzeye rağmen görece pürüzsüz bir kaplama yapabildiği yorumu yapılabilir. Yer yer çatlamlar göze çarpmakta ancak genel olarak film yüzeyinin porozlu olmadığı bölgelerde kaplamanın homojen bir profilde olduğu söylenebilir.



**Şekil 4.28.** PPSD-LSR-EG-PLLA Kompozit Film Yüzeyindeki Kaplamaların SEM Görüntüsü

#### 4.2.1.1.2.2. PPSD-BİS-LSR-EG-PLLA

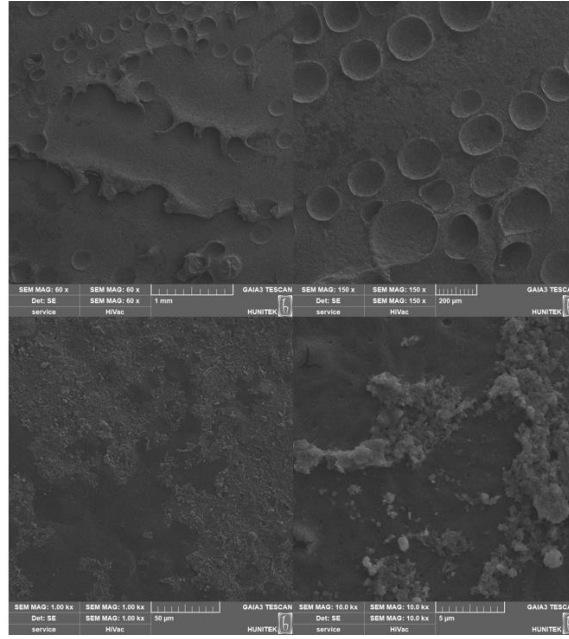
PPSD-BİS-PLLA filminde de poroz yapılar dışında PPSD-BİS yapısının PDMS grubundaki gibi yığılma eğiliminde olduğu görülmektedir. Yine film morfolojisinden kaynaklı pürüzsüz kaplama elde edilememiştir.



**Şekil 4.29.** PPSD-BİS-LSR-EG-PLLA Kompozit Film Yüzeyindeki Kaplamaların SEM Görüntüsü

#### 4.2.1.1.2.3. PEHE-LSR-EG-PLLA

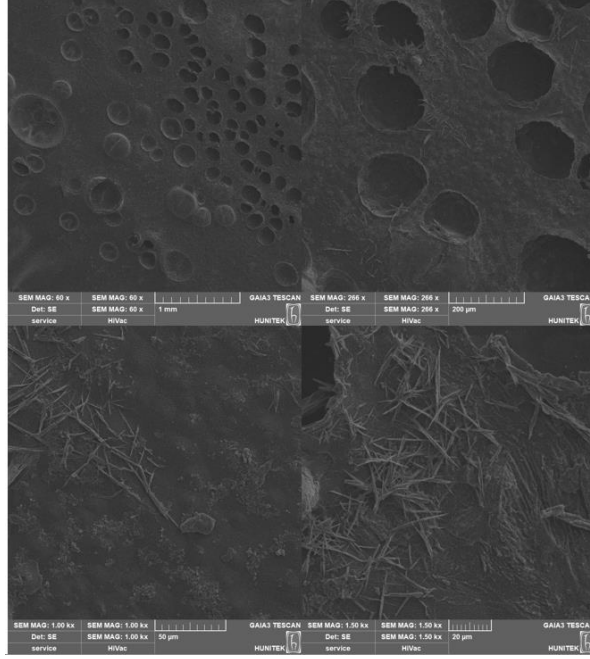
PEHE-LSR-EG-PLLA numunesinin, aslında film yüzeyinde iyi dağılıma eğiliminde olduğu görülmekle beraber, film yüzey morfolojisi iyi bir kaplama elde etmenin önüne geçmiştir. Polimer ağı içerisinde heterojen olarak dağılmış Heparin kaynaklı tuz kristalleri gözükmemektedir.



Şekil 4.30. PEHE-LSR-EG-PLLA Kompozit Film Yüzeyindeki Kaplamaların SEM Görüntüsü

#### 4.2.1.1.2.4. PEHE-BİS-LSR-EG-PLLA

PEHE-BİS-LSR-EG-PLLA numunesinde de aynı PDMS filmde olduğu gibi hem Heparin hem de BİS kaynaklı tuzların oluşturduğu kristaller görülmektedir. Bu kristallerin, kompozit filmlerin bükülmesi gibi hareketlere maruz kalması ile yüzeyden kalkabileceği ve parçalanabileceği göz önüne alındığında bir dezavantaj ortaya çıkmaktadır. Ayrıca tuz kristallerinin, polimer ağı içerisinde heterojen dağılması film kararlılığı ve iletkenlik açısından büyük sorun teşkil etmektedir.



**Şekil 4.31.** PEHE-BİS-LSR-EG-PLLA Kompozit Film Yüzeyindeki Kaplamaların SEM Görüntüsü

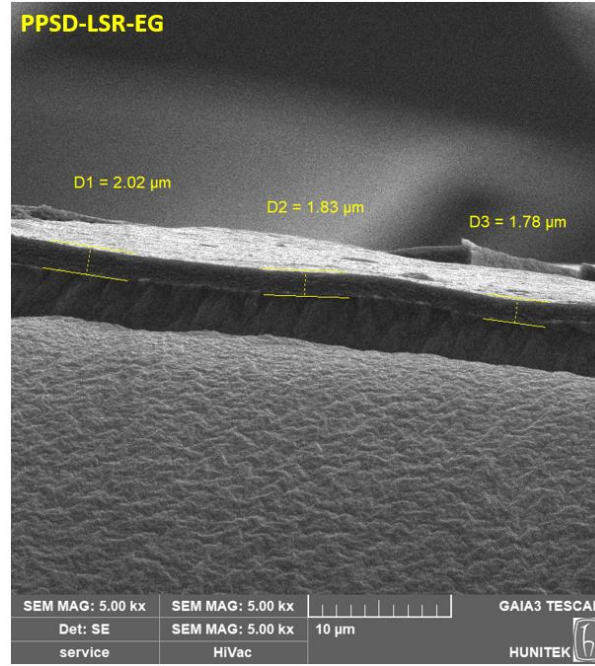
#### 4.2.1.2. Taramalı Elektron Mikroskobu (SEM) ile Boyut Ölçümleri

SEM görüntülemeleri üzerinden PPSD-LSR-EG-PDMS, PPSD-BİS-LSR-EG-PDMS ve PEHE-LSR-EG-PDMS kompozitlerinin kaplama kalınlıkları ölçülmüştür. PEHE-BİS-LSR-EG-PDMS kompozitinin kanal kaplama kalınlıkları, numune yetersizliğinden dolayı kesit görüntüleri alınamadığından elde edilememiştir.

PLLA grubu kompozitlerin kanal kaplama kalınlıkları ise, PETG kalıba yapışan PLLA filmlerin sağlam bir şekilde kalıptan kaldırılamaması ve kloroform uzaklaşması sırasında oluşan porozlu morfoloji sebebiyle düzgün ve belirli bir kanal tasarımının PLLA filmler üzerinde oluşturulamamasından kaynaklı alınamamıştır.

Kanal kaplama kalınlıklarının SEM görüntüleri incelendiğinde PPSD- LSR-EG-PDMS kompozitinin ortalama 1.87  $\mu\text{m}$  kalınlıkla en ince kaplamaya sahip olduğu görülmektedir. Literatürde farklı uygulamaların 0.006-0.268  $\mu\text{m}$  aralığından [135] 12.9  $\mu\text{m}$  değerine [136] farklı kalınlıkta kaplamalara sebep olduğu görülmekle birlikte elde edilen kalınlığın dope etme ve spin-coat ile beraber kullanılmasından kaynaklı spin-coating yönteminden daha kalın ancak drop-casting (13.31  $\mu\text{m}$ ) [137] yönteminden daha ince filmler elde edildiği ve görece başarılı bir değere

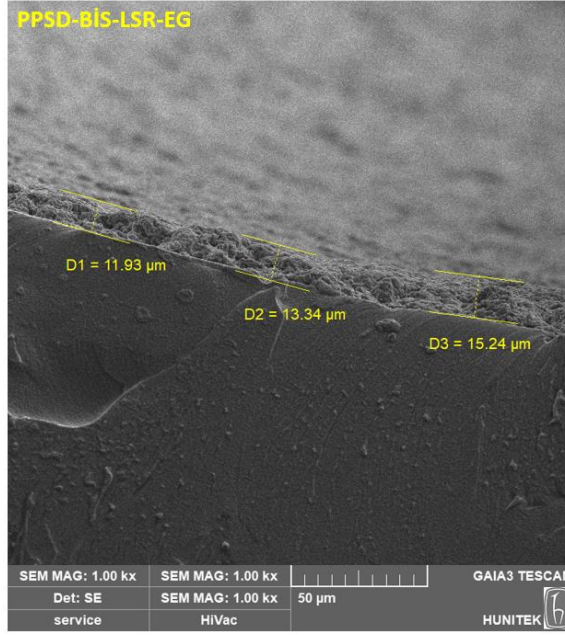
sahip olduğu yorumu yapılabilir. Bu sonuç, spin-coating işleminin ve dispersiyonun kaplama oluşturma yeteneği ve kararlılığının başarılı olduğunu göstermektedir. PPSD-LSR-EG-'nin kanal kaplama kalınlığı ölçümleri, gerek iletkenlik ölçümleri gerek zeta analizleri ve gerekse diğer karakterizasyon sonuçları ile kıyaslandığında paralel anlamda sonuçlar alındığı görülmekte ve en verimli grup olduğu teyit edilmiş olmaktadır.



**Şekil 4.32.** PPSD-LSR-EG-PDMS Kompozit Film Kanallarındaki Kaplamaların Kalınlık Ölçümü

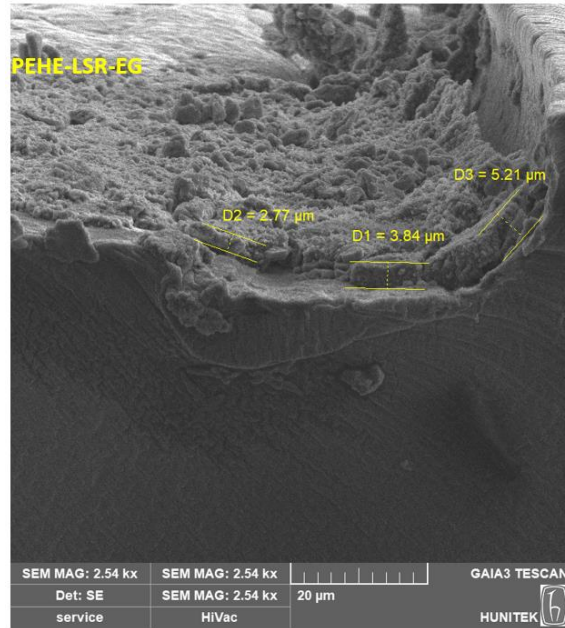
PPSD-BİS-LSR-EG-'in kaplama kalınlığı da yine literatürde değişiklik gösterse de elde edilen PPSD-BİS-LSR-EG-PDMS kompozitinin kaplama kalınlığı ortalama 13.5 μm'dir ve drop casting numunelerinin kalınlıklarına (11.10 μm) kıyasla bile yukarıda kalmaktadır [137]. Bu da kaplama çalışmalarında PPSD-BİS LSR-EG'e özgü ekstradan dope etme ve spin-coating optimizasyonlarının yapılması gerektiğini göstermektedir. Bu kadar kalın kaplama elde edilmesinin bir sebebi olarak da, PDMS filminin dispersiyon içerisinde dope edilmesi sonrası iki polimer arasındaki etkileşimin artmasını sağlamak amacıyla beklenen sürenin, PPSD-BİS-LSR-EG için fazla olabileceği düşünülmektedir.





**Şekil 4.33.** PPSD-BİS-LSR-EG-PDMS Kompozit Film Kanallarındaki Kaplamaların Kalınlık Ölçümü

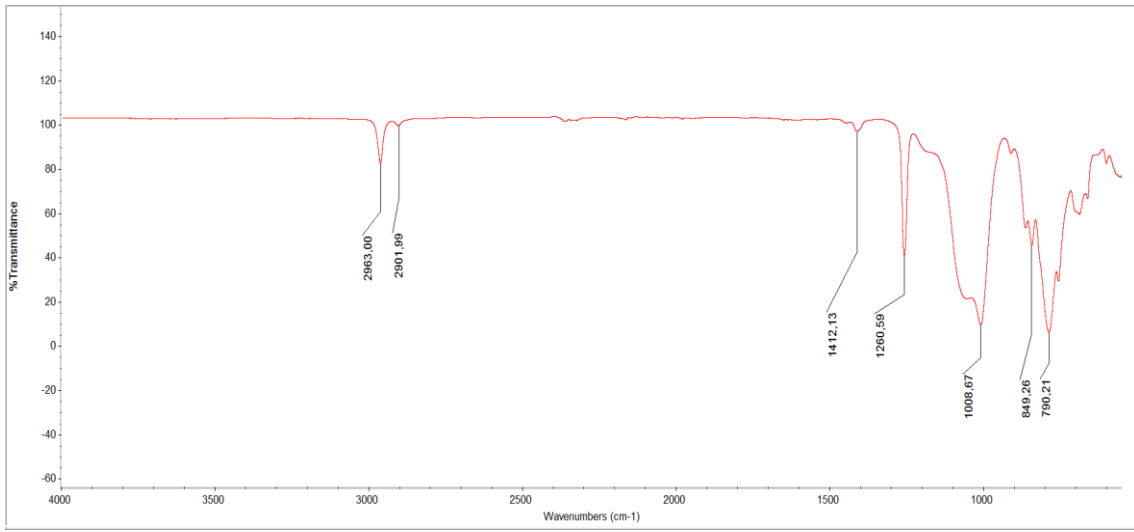
PEHE-PDMS kanal kaplama kalınlık ortalaması 3.97  $\mu\text{m}$ 'dir. Bu kaplamada da yine drop-casting ile spin-coating kaplama kalınlıklarının arasında bir değere ulaşılmıştır. PPSD-BİS'de olduğu gibi PEHE'ye özgün katkılama ve spin-coating optimizasyon çalışmaları yapılması kaplama kalitesini arttırabilir.



**Şekil 4.34.** PEHE-LSR-EG-PDMS Kompozit Film Kanallarındaki Kaplamaların Kalınlık Ölçümü

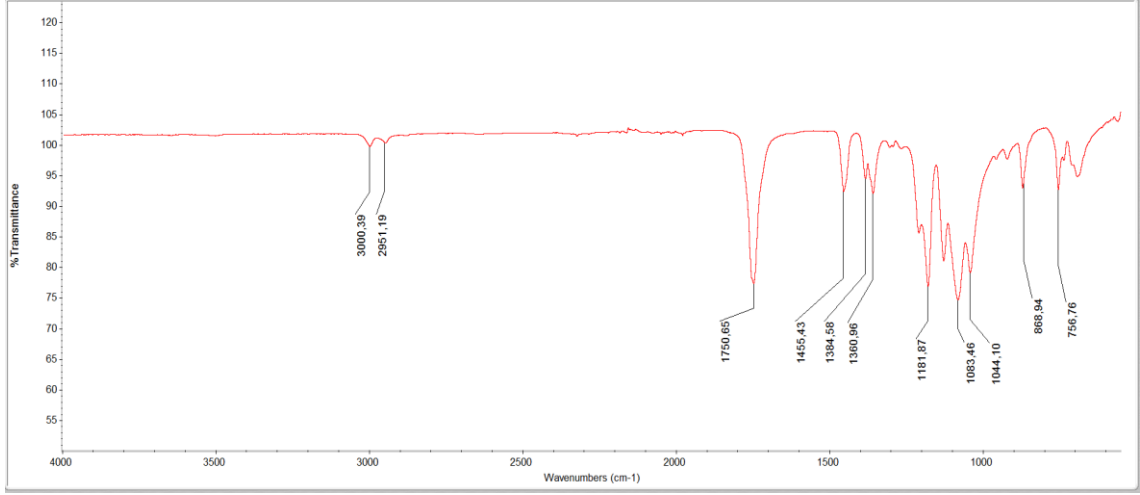
#### 4.2.2. Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi (FTIR)

PDMS filmler literatür ile eşleşmektedir. 2963  $\text{cm}^{-1}$  ve 2901  $\text{cm}^{-1}$ 'deki piklerin her ikisi de metil grubu Si-CH<sub>3</sub> uzantılarının absorpsiyon bantlarını, 1260  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik Si-CH<sub>3</sub> uzantılarını, 1008  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik Si-O-Si uzantılarını; 849  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik  $\equiv\text{Si-OH}$  gerilmesini ve 790  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik ise -CH<sub>3</sub> titreşim absorpsiyonunu temsil eder [138], [139].



Şekil 4.35. PDMS Film FTIR spektrumu

PLLA filmler de literatür ile eşleşmektedir. Sırasıyla 3000  $\text{cm}^{-1}$  ve 2951  $\text{cm}^{-1}$  konumlarındaki pikler CH<sub>3</sub>'ün antisimetrik ve simetrik esneme titreşimlerini, 1750  $\text{cm}^{-1}$  karbonil C=O'nun esneyen titreşimini, 1455  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik CH<sub>3</sub> antisimetrik eğilme titreşimini, 1384  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik CH'nin simetrik eğilme titreşimini, 1181  $\text{cm}^{-1}$ , 1083  $\text{cm}^{-1}$  ve 1044  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pikler C-O-C esneme titreşimini, 868  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik (O-CH-CH<sub>3</sub>) esterin absorpsiyonunu ve 756  $\text{cm}^{-1}$ 'deki pik  $\alpha$ -metilin titreşim absorpsiyonunu temsil eder [140], [141].



**Şekil 4.36.** PLLA Film FTIR spektrumu

### 4.2.3. Elektriksel Karakterizasyonlar

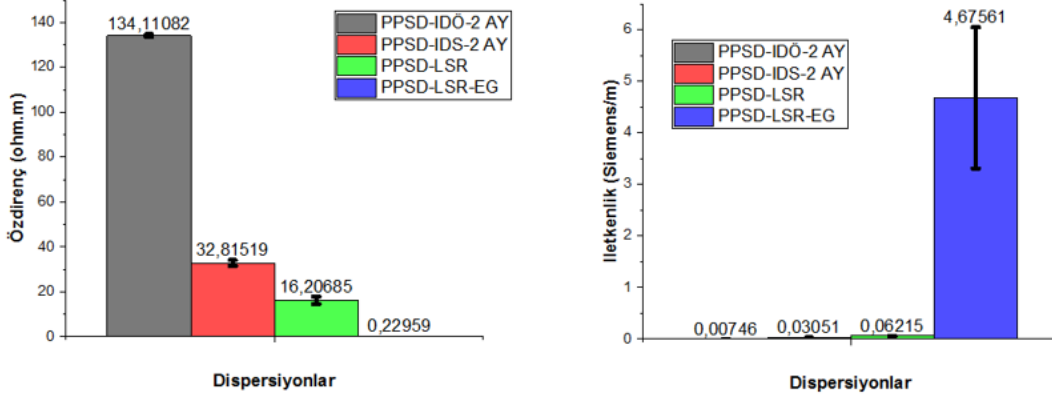
Dispersiyonların özdirençleri (ohm.m) ve elde edilen değerlerden ulaşılan iletkenlik değerleri (Siemens/m), eş damla döküm numuneler üzerinde ölçülerek çalışılmıştır. Kompozit filmlerin direnç ölçümleri ise kaplama yapılan yüzeye ve malzemenin kaplama kalitesine göre değişebildiği için ayrıca çalışılmıştır.

#### 4.2.3.1. İletken Polimerlerin Özdirenç ve İletkenlik Ölçümleri

2 ay bekleyen numunelerin, liyofilizasyon sonrası redisperse edilme işleminin ve EG eklentisinin dispersiyonların özdirençleri ve iletkenlikleri üzerindeki etkisi damla döküm numuneler üzerinde çalışılmıştır.

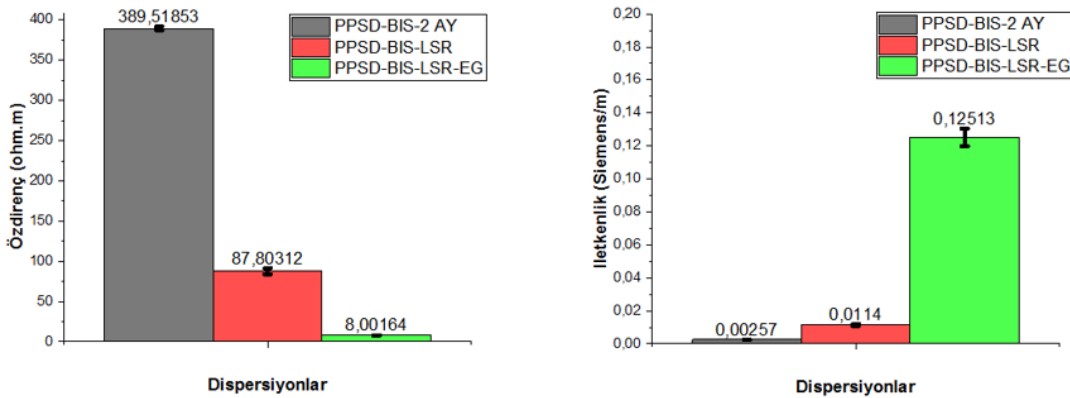
Sentez sırasında yüksek PSS oranı kullanımı nedeniyle protonların PSS zincirlerinden daha zor salınması zincirlerdeki proton sayısı arttırmış ve bu da iletkenliği artırırken daha az sayıda proton dispersiyonda yer almış ve iletkenlik yüksek tutulurken salınan proton miktarı da azaltılmıştır.

Özdirenç ölçümlerine göre EG eklentisinin PPSD-LSR ve PPSD-BİS-LSR numunelerinde direnç değerlerini düşürdüğü görülmüştür. Bu da literatürde beklenen etkinin elde edildiğini göstermektedir [142], [143]. PEHE-LSR ve PEHE-BİS-LSR numuneleri için ise EG eklentisi tam tersi etki yapmış ve özdirenç değerini yükseltmiştir.



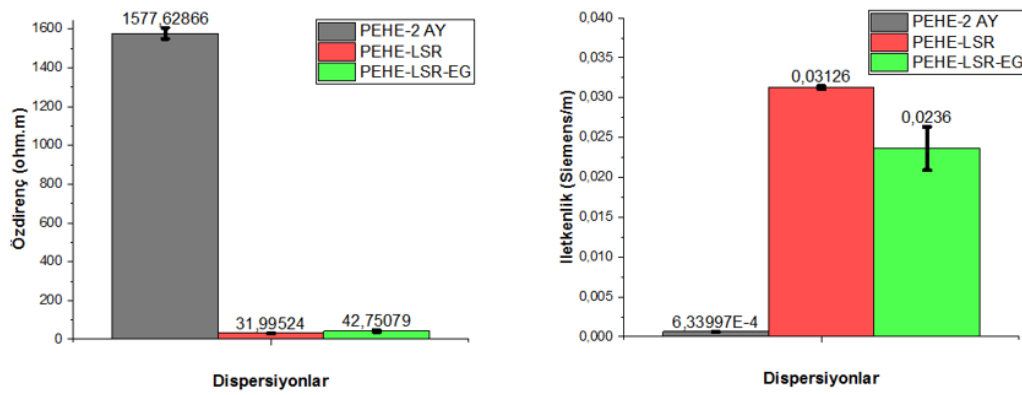
Şekil 4.37. PPSD Grubunun Özdirenç ve İletkenlik Ölçümleri

PPSD grubunun özdirenç ve iletkenlik ölçümlerinde diğer gruplardaki numunelere ek olarak bir de iyon değişimi yapılmamış numunenin özdirenç ve iletkenlik ölçümü gerçekleştirilmiştir. PPSD numunesi için liyofilizasyon ile dondurma ve sonrasında gerektiği zaman redisperse edilerek kullanılması ve EG eklentisi ile de kaplama öncesi son işlemin tamamlanması, 2 ay bekletilen numuneye ve iyon değişimi yapılmamış numuneye göre çok daha verimli olduğu ve daha yüksek iletkenliğe sahip olduğu görülmektedir. Grafiklerden anlaşıldığı üzere sulu dispersiyonların karakterizasyonları ile de uyumlu şekilde en yüksek özdirence dolayısıyla en düşük iletkenliğe sırasıyla İDÖ-2 AY, İDS-2 AY, PPSD-LSR ve PPSD-LSR-EG dispersiyonları sahiptir.



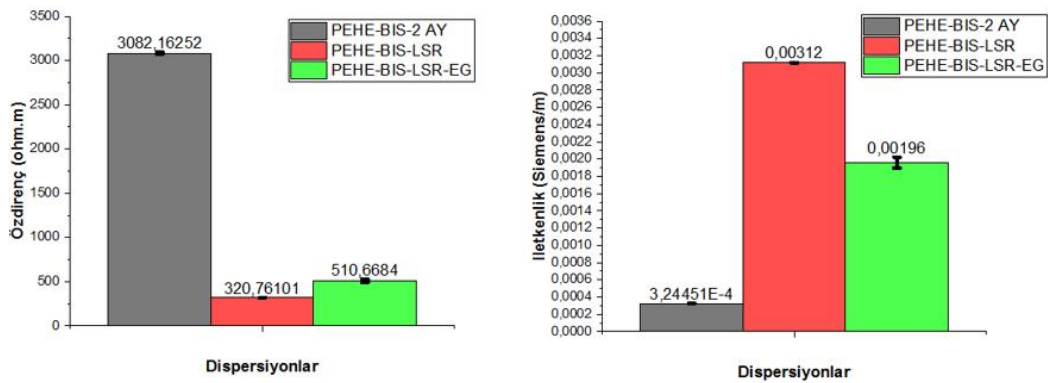
Şekil 4.38. PPSD-BİS Grubunun Özdirenç ve İletkenlik Ölçümleri

PPSD-BİS grubunda da PPSD numune grubuna paralel sonuçlar elde edilmiştir. Liyofilizasyon ile dondurma ve sonrasında gerektiği zaman redisperse edilerek kullanılması ve EG eklentisi ile de kaplama öncesi son işlemin tamamlanması, 2 ay bekletilen numuneye ve iyon değişimi yapılmamış numuneye göre çok daha verimli olduğu ve daha yüksek iletkenliğe sahip olduğu görülmektedir. En yüksek özdirence dolayısıyla en düşük iletkenliğe sırasıyla PPSD-BİS 2 AY, PPSD-BİS-LSR ve PPSD-BİS-LSR-EG dispersiyonları sahiptir.



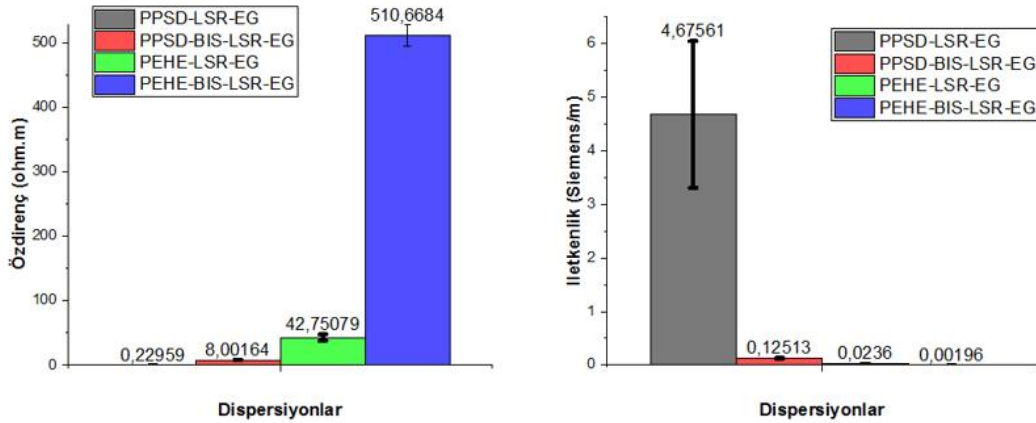
Şekil 4.39. PEHE Grubunun Özdirenç ve İletkenlik Ölçümleri

PEHE grubunun özdirenç ve iletkenlik ölçümlerinde, PPSD grubunun aksine EG eklentisinin iletkenliği arttırmadığı tam tersi azalttığı görülmüştür. Bunun sebebi olarak EG'nin polar bir bileşik olduğu için PEHE içerisinde çözünürlüğü azaltabildiği ve polimer matrisindeki kristal yapıları etkilediği yorumu yapılabilir.



Şekil 4.40. PEHE-BİS Grubunun Özdirenç ve İletkenlik Ölçümleri

İletken polimerlerin nihai iletkenlikleri göz önüne alındığında en iletken polimer 4,67561 S/m ile PPSD-LSR-EG'dir ve iletkenlik, polimerler arasında verilen sırayla giderek azalmaktadır, PPSD-BİS-LSR-EG (0,12513 S/m) , PEHE-LSR-EG (0,0236 S/m), PEHE-BİS-LSR-EG (0,00196 S/m). Bu değerler incelendiğinde sinir doku iskelesi olarak kullanılmaya en uygun polimer, yine en yüksek iletkenliğe sahip olan PPSD-LSR-EG'dir. PPSD-BİS-LSR-EG de sinir dokusunda kullanılabilir ancak PPSD-LSR-EG'ye kıyasla daha az iletkenliğe sahip olduklarından dolayı verimin düşmesi beklenmektedir. Sinir dokusunun iletkenliğinin yaklaşık olarak 0,08–1,3 S/m aralığında olduğu göz önüne alındığında [144], bu 2 polimerin iletkenlik değerlerinin sinir dokusunda kullanılmaya uygun görülmesinin sebebi, sinir dokusunun iletkenlik değerine benzer veya daha yüksek iletkenliğe sahip malzemelerin elektrik sinyallerini nöronlara aktarabilmesinden kaynaklanmaktadır [145]. PEHE-LSR-EG ve PEHE-BİS-LSR-EG ise sinir dokusunun iletkenlik aralığına yakın olmasına rağmen skala içerisinde bir değere sahip olmadığı için sinir doku iskelesi olarak kullanımının uygun olmadığı kabul edilmiştir.



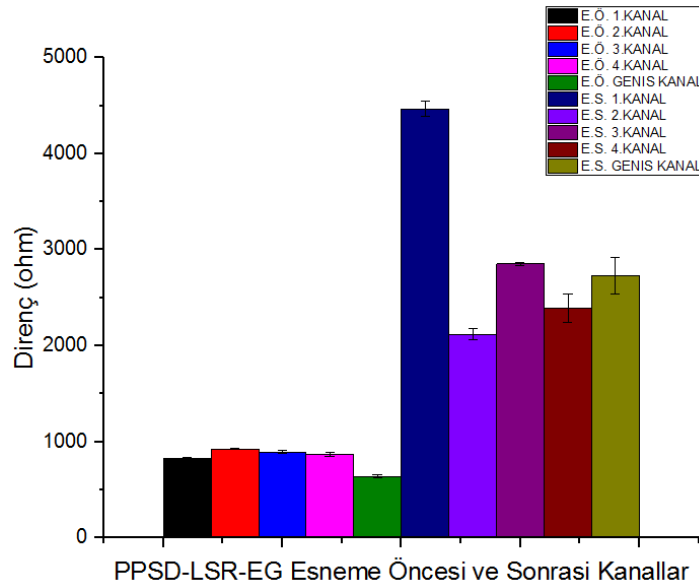
**Şekil 4.41.** Kaplamalarda Kullanılan Nihai Versiyon Dispersiyonların Özdirenç ve İletkenlik Ölçümleri

#### 4.2.3.2. Kompozit Filmlerin Direnç Ölçümleri

Kaplama yapılarak elde edilmiş kompozit filmlerin direnç ölçümleri esneme öncesi ve esneme sonrası olmak üzere 2 farklı parametre olacak şekilde elde edilmiştir. Esneme sonrası filmlerin dirençlerindeki artış, kaplama kalitesi hakkında fikir vermektedir. Esneme sonrası direnç artışının sebebi, esneme sonrası kaplamalarda meydana gelen çatlamlar sonucu elektrik akımının kaplamalar üzerinde ilerleyişinin zorlaşmasıdır.

PPSD-LSR-EG-PDMS kompozit filminin direnç ölçümlerine bakıldığında esneme öncesi 4 kanalın ve bunların bağlandığı üstlerindeki ana bağlantı bölgesinin dirençleri yakın değerlerdedir. Esneme sonrası ölçümlerde de 1.kanal dışında tüm bölgeler birbirlerine yakın değerlerde direnç artışı göstermiştir.

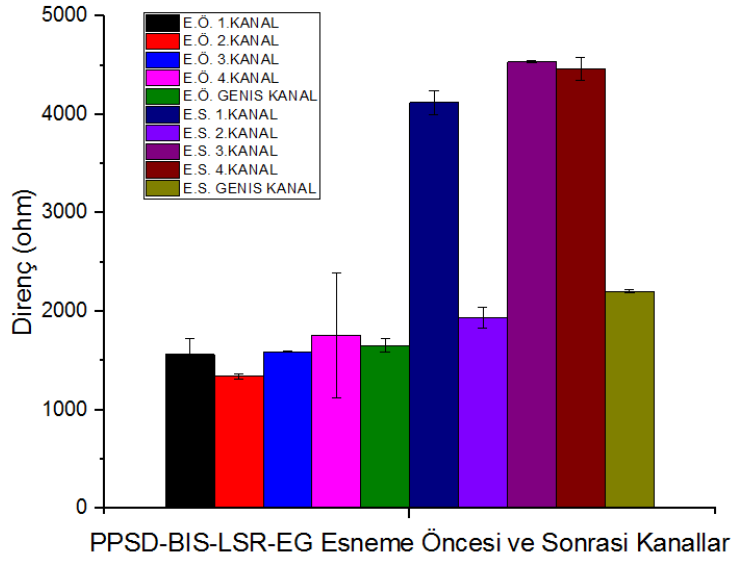
Esneme sonrası 1.kanal direnci 826,666 ohm'dan 4467 ohm'a, 2.kanal direnci 924 ohm'dan 2121,666 ohm'a, 3.kanal direnci 894,333 ohm'dan 2852 ohm'a, 4.kanal direnci 866 ohm'dan 2390 ohm'a ve geniş bağlantı kanal direnci 638,333 ohm'dan 2730,33 ohm'a yükselmiştir.



**Şekil 4.42.** PPSD-LSR-EG-PDMS Kompozit Film Kanallarının Esneme Öncesi ve Sonrası Direnç Ölçümleri

PPSD-BİS-LSR-EG-PDMS kompozit filminin direnç değerleri PPSD numunesine göre daha yüksek çıkmıştır. Önceki bölümlerde anlatıldığı üzere bu beklenen bir sonuçtur. SEM görüntülerinde de kaplama kalınlığının yüksek olması yüksek direnç ölçümlerinin beklenmesine sebep olmuştur.

Esneme sonrası 1.kanal direnci 1561,666 ohm'dan 4122,666 ohm'a, 2.kanal direnci 1340,333 ohm'dan 1937,666 ohm'a, 3.kanal direnci 1590,333 ohm'dan 4536,00 ohm'a, 4.kanal direnci 1758,333 ohm'dan 4462,666 ohm'a ve geniş bağlantı kanal direnci 1653,00 ohm'dan 2205,666 ohm'a yükselmiştir.



**Şekil 4.43.** PPSD-BİS-LSR-EG-PDMS Kompozit Film Kanallarının Esneme Öncesi ve Sonrası Direnç Ölçümleri

PEHE ve PEHE-BİS grubunun ise esneme ve öncesi direnç ölçümleri cihaz tarafından ölçülemediği için bir veri elde edilememiş ve bu nedenden dolayı bu gruplar için grafikler bulunmamaktadır.

PLLA filmler esnekliğe sahip olmadığı için bu grubun esneme sonrası verileri yoktur. Bu nedenle direkt tek veri üzerinden kaplama direnci ölçülmüştür. Ayrıca PPSD-BİS-LSR-EG ve PEHE-BİS-LSR-EG numunelerinde direnç ölçümlerinde, kaplamaların başarılı olmamasından kaynaklı PLLA filmlerin direnç değerleri baskın gelmiş ve bu nedenle direnç değerleri mega ohm olarak elde edilmiştir. PPSD-İDS-LSR-EG ve PEHE-LSR-EG numunelerinde ise kaplamalar görece



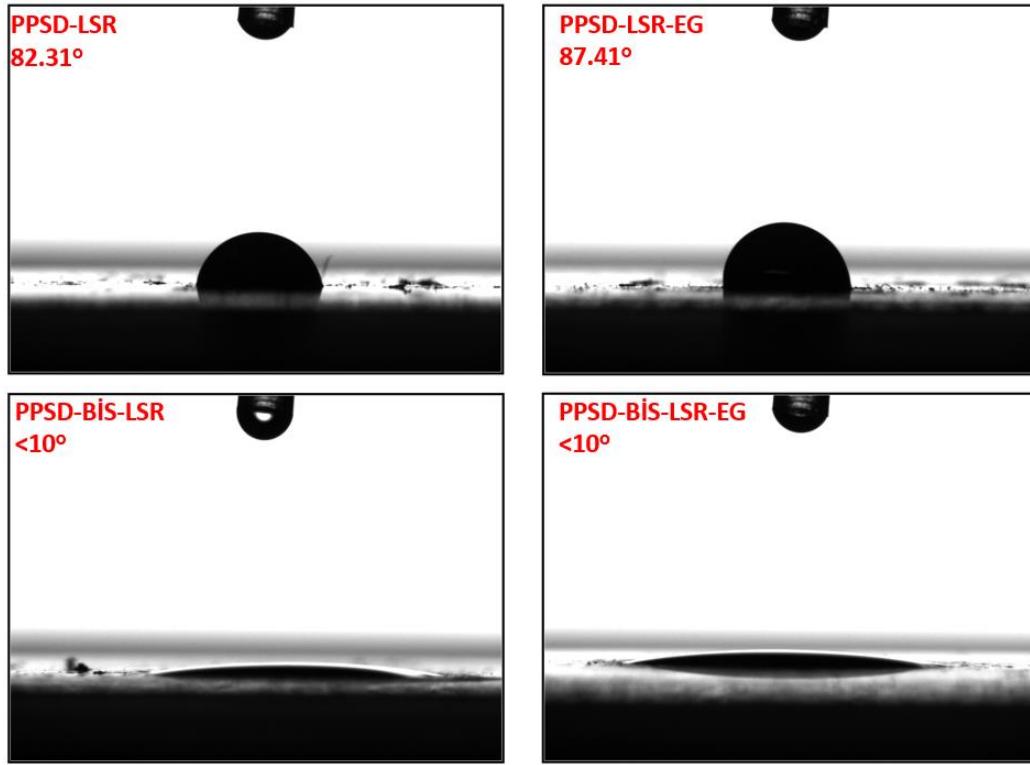
başarılı olduğu için iletken polimer dirençleri elde edilebilmiştir. 4 numune arasındaki farklar çok büyük olduğu grafik çizildiğinde grafik barları gözükmediği için değerler tablo halinde sunulmuştur.

<b>ohm</b>	<b>PPSD-LSR-EG-PLLA</b>	<b>PPSD-BİS-LSR-EG-PLLA</b>	<b>PEHE-LSR-EG-PLLA</b>	<b>PEHE-BİS-LSR-EG-PLLA</b>
<b>Ortalama</b>	1.091,00	47.948.333,33	60.469,67	14.726.000,00
<b>Std Sapma</b>	39,66106403	1.152.488,76	2.373,83	933.001,61

**Çizelge 4.6.** İletken Polimer Kaplı PLLA Kompozit Numunelerinin Direnç Ölçümleri

#### **4.2.4. Temas Açısı Ölçümleri**

Her iletken polimer numunesi cam lamellere damla döküm ile kaplandıktan sonra üzerlerinde temas açısı ölçümleri çalışılmıştır. İletken polimerler ile kaplanan PDMS ve PLLA filmlerin üzerinde çalışılmamasının sebebi, yalıtkan filmlerin kanallarındaki kaplamaların çok ince olması ve bundan kaynaklı olarak su damlalarının direkt PDMS ve PLLA filmlerin hidrofobisitetlerine göre açı oluşturmasıdır. Yalıtkan polimerlerin temas açısı ölçümleri ise direkt saf PDMS ve PLLA filmlerin üzerinde gerçekleştirilmiştir. Temas açısı 90°'den daha az olan bir yüzey hidrofilik, temas açısı 90°'den büyük olan bir yüzey hidrofobik olarak kabul edilir [146].

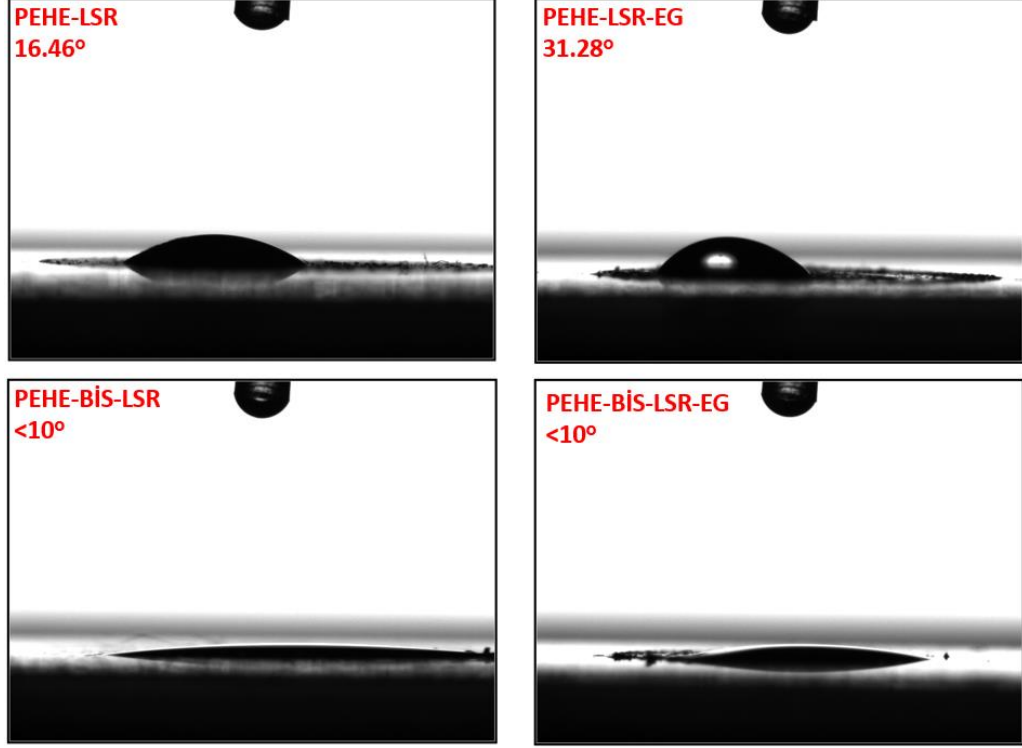


**Şekil 4.44.** PPSD Grubunun Temas Açısı Ölçümleri.

EG eklenmemiş ve eklenmiş numunelerin ölçümleri karşılaştırılmış ve eklentinin hem PPSD grubunda hem de PEHE grubundaki iletken polimerlerin kaplama hidrofobitesini bir miktar arttığı görülmektedir. Bunun sebebi olarak EG'nin kaplama sonrası yüzeyden buharlaşırken kristalleşme sürecini yavaşlatması ve iletken polimer zincirlerinin daha iyi istiflenmesini sağlaması gösterilebilir [143]. Hidrofilitedeki bu azalış, PSS zincirlerinin yeniden düzenlenmesi ve PEDOT partiküllerinin, kristal bir yapı oluşturmak üzere yönlendirilip bir araya paketlenmesi ve dolayısıyla daha hidrofobik hale gelmesiyle alakalıdır [147]. Literatürde EG eklentisi ile temas açısının yükseldiğine dair raporlar mevcuttur [148]. Bu sonuçlar da iletken polimerlerin temas açılarının literatür ile eşleştiklerini göstermektedir.

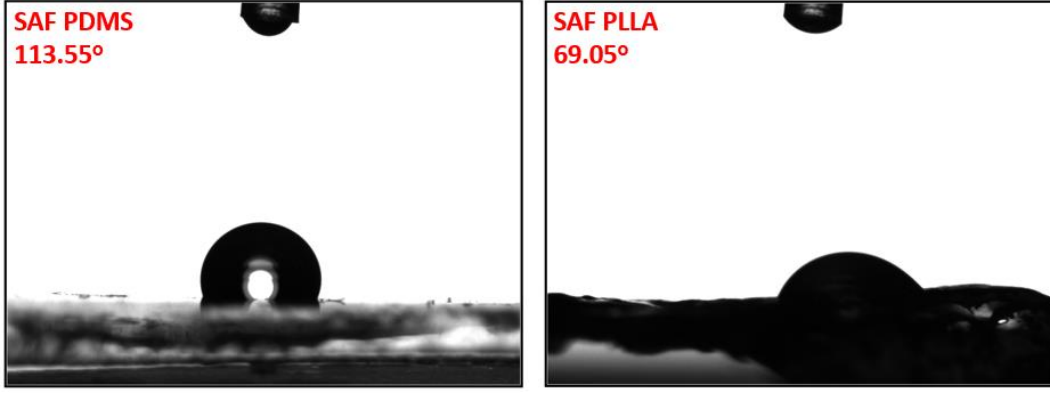
PPSD-LSR (82.31°) ve PPSD-LSR-EG (87.41°) numunelerinin temas açısı ölçümleri kıyaslandığında, EG eklentisinin 5.10°'lik bir artış etkisi olduğu gözlenmiştir. Bunu yanında PPSD'nin literatürde temas açısı ölçümlerinde standart sapmalar dahilinde 78°-90° aralığında karakterize edildiği [149] ve sonuçların literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Ayrıca PPSD-BİS-LSR ( $<10^\circ$ ) ve PPSD-BİS-LSR-EG ( $<10^\circ$ ) numunelerinde de aynı EG etkisi görülmektedir. BİS ekli numunelerin bu kadar hidrofobiteye sahip olmasının sebebi olarak BİS'in yüksek hidrofobitesini gösterilebilir [150].



**Şekil 4.45.** PEHE Grubunun Temas Açısı Ölçümleri.

PEHE'nin literatürdeki temas açısı ölçümleri  $19^\circ$  bandında raporlanmıştır [134]. Ölçümler sonucu elde edilen temas açıları PEHE-LSR için  $16.46^\circ$  ve PEHE-LSR-EG için  $31.28^\circ$ 'dir. PEHE grubu için de EG eklentisi ile hidrofobiteye bağlı olarak artış geçerlidir. PEHE-BİS-LSR ( $<10^\circ$ ) ve PEHE-BİS-LSR-EG ( $<10^\circ$ ) numunelerinin yüksek hidrofobiteye sahip olması BİS'in yüksek hidrofobiteye sahip karakterinden kaynaklanmaktadır.



**Şekil 4.46.** Yalıtkan Polimer Filmlerin Temas Açısı Ölçümleri.

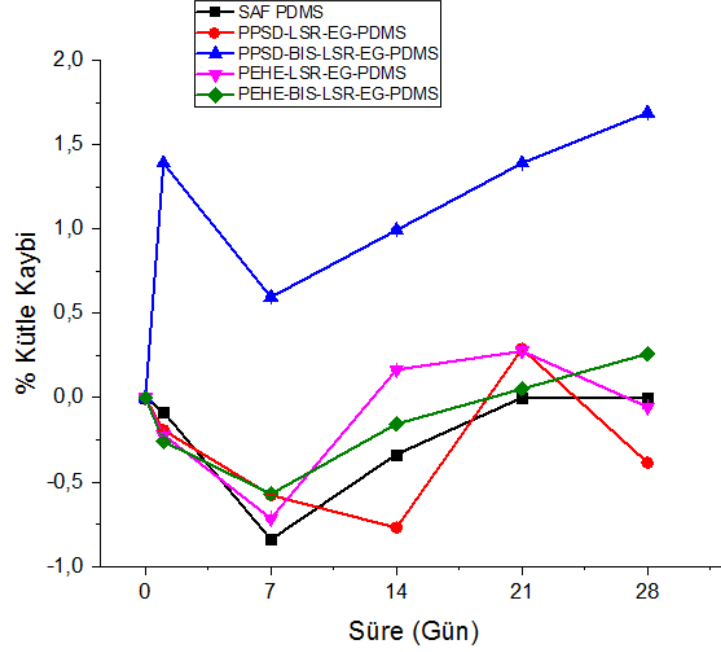
Saf PDMS ve PLLA numunelerinde de literatürle eşleşen verimli sonuçlar elde edilmiştir. PDMS temas açısı  $113.55^\circ$  ile hidrofobiklik sınırının üzerinde ölçülmüştür. Literatürde farklı uygulamalara göre PDMS'in temas açısının  $105^\circ$ 'den  $122^\circ$ 'ye kadar raporlandığı aralıklar mevcuttur [151], [152]. PLLA ölçümleri ise  $69.05^\circ$  olarak elde edilmiştir. Literatürde  $73^\circ$ 'den  $83^\circ$ 'ye kadar ölçümler raporlanmıştır [153], [154]. PLLA filmin, literatüre göre çok az farkla daha hidrofilik çıkmasının sebebi filmin çok ince olmasından kaynaklanabilir.

#### 4.2.5. Degradasyon Testi

Polimerin degradasyon davranışı, mer birimlerinin oluşturduğu kimyasal bağ türleri ve polimerin degrade olması için yerleştirildiği ortamın çalkalanma hızı ve pH'ı gibi faktörlere bağlıdır. Kullanılan ortamın pH'ı kimyasal bağların hidroliz hızını değiştirebileceği gibi malzemelerin çözünme miktarlarını da değiştirebilmektedir [155]. Degradasyon testi kapsamında PDMS ve PLLA gruplarının PBS çözeltisi içerisinde bozunma davranışları incelenmiştir. Bozunma davranışlarına ek olarak aynı PBS çözeltisi 28 gün boyunca kullanılmış ve pH ölçümleri alınarak oluşan farklılıklar incelenmiştir.

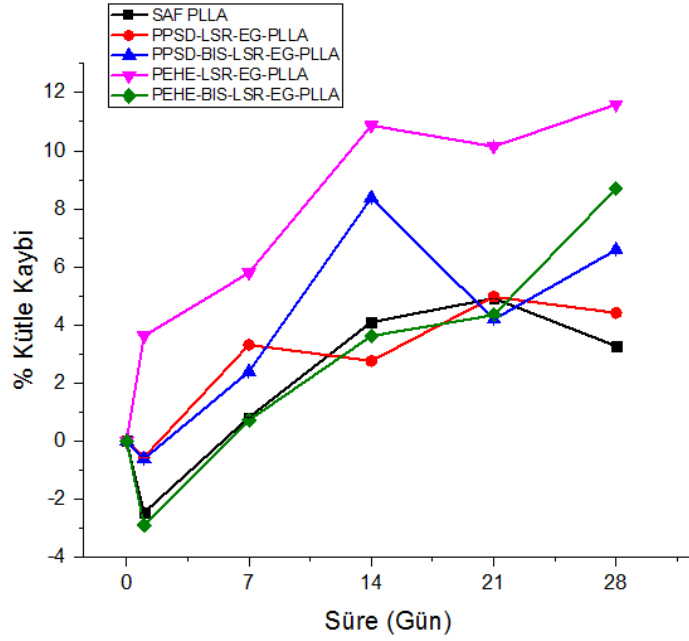
PDMS grubunu incelediğimizde degradasyona karşı yüksek dirence sahip olduğu görülmektedir. PDMS çapraz bağlı bir polimer olduğu için [156], bu beklenen bir sonuçtur. Elde edilen grafikler incelendiğinde PPSD-BİS-LSR-EG-PDMS grubu dışındaki numune gruplarında şişme eğiliminin degradasyon eğilimine baskın geldiği ve filmlerin kütle kaybı yaşaması yerine daha çok kütle kazandığı

görülmektedir. Kütle kaybı yaşanan günlerde de %0,5 seviyesinin üzerine çıkılmadığı görülmektedir. PPSD-BİSLSR-EG grubunun ise daha yüksek kütle kaybına ulaşmasının sebebi olarak kullanılan numunelerin çeşitli hasarlara ve kopmalara sahip olabileceği ve bu nedenle degradasyon sonucunun daha yüksek çıktığı düşünülmektedir.



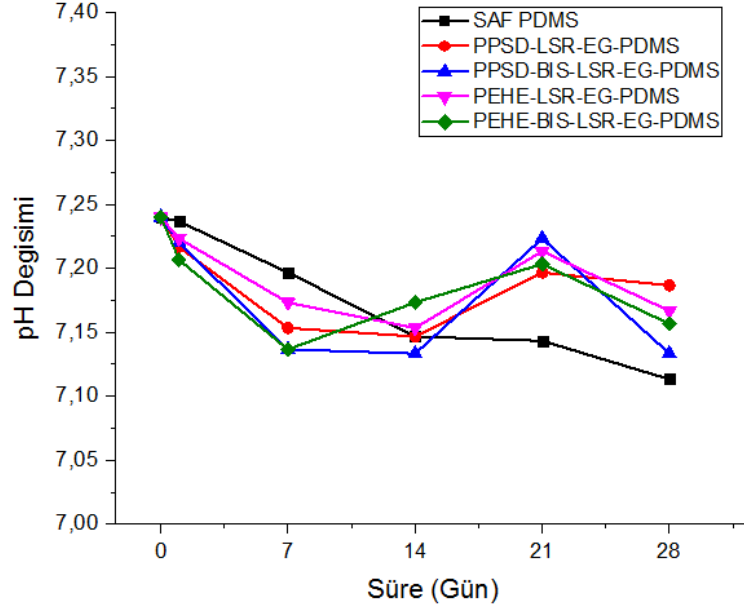
**Şekil 4.47.** PDMS Grubu Filmlerin PBS Ortamındaki Kütle Kaybı Testi Sonuçları

PLLA grubunda ise 1. gün şişme eğilimi yine degradasyon eğilimine baskın gelmiş ancak sonraki günlerde bu eğilim tersine dönerek kompozit filmler kütle kaybetmeye başlamıştır. PLLA filmlerin yüksek gözenekliliği ve büyük gözenek boyutuna sahip olması, PBS'in iskeleye daha kolay girmesini sağlar. 1.güne kadar PLLA, PBS'i emmeye başlamış gözükmemektedir. Bu da PLLA'nın yavaşça şişmesini hızlandırır, degrade olmasına sebep olur. Şişmeyle beraber giderek artış gösteren film yüzeyindeki gözeneklilik, su emilimini kademeli bir şekilde artırır. Su emme potansiyelindeki giderek yükselen bu artış, filmlerin ağırlık kaybının da artmasına ve gözenekli yapıların daha çok tahrip olmasına sebep olur [157].



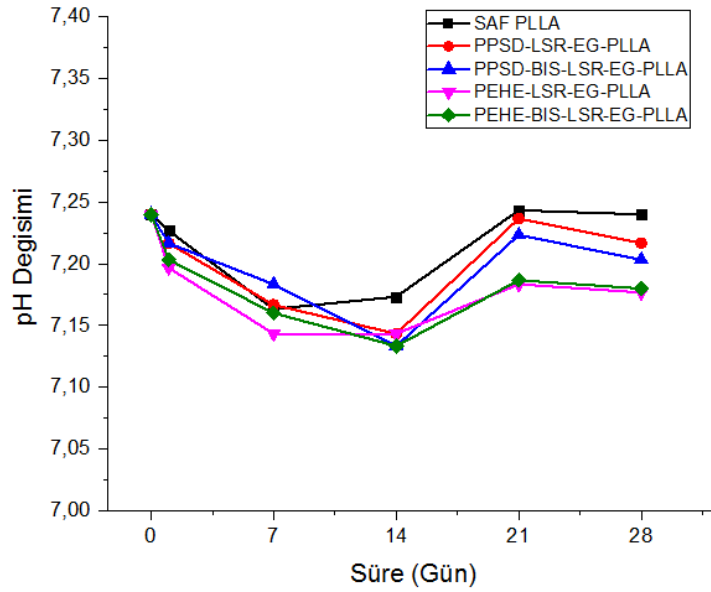
**Şekil 4.48.** PLLA Grubu Filmlerin PBS Ortamındaki Kütüle Kaybı Testi Sonuçları

Degradasyon aynı zaman tamponlu ortamlarda monomerlerin ortaya çıkması olarak tanımlanabilir [155] ve bu tanımlama üzerinden pH değişimi değerlendirilebilir. PDMS grubunun pH değişim grafiğine baktığımızda pH değerlerinin dalgalanmalar şeklinde artış ve azalışın art arda seyrettiği görülmektedir. Bunun sebebi olarak şişme ve degradasyon eğilimlerinin belirli günlerde birbirlerine baskın gelmesi şeklinde yorumlanmıştır. 1.günde PBS pH'ında önemli bir değişiklik olmamış ancak 7.günde pH'ın azaldığı görülmüştür. Kompozit filmlerin yüzeyindeki iletken polimer kaplamalarının yüzeyden ayrılarak PBS'teki H<sup>+</sup> iyon yoğunluğunun arttığı ve bu nedenle asitlik değerinin arttığı söylenebilir. 14.günde de 7.güne paralel sonuçlar elde edilmiş ancak 21.günde bir miktar pH artışı gözlenmesine rağmen 28.günde pH değerleri yine 7. Ve 14.gündeki sonuçlar bandında sabitlenmiştir. pH değişimindeki bu dalgalanmanın filmlerin degrade olurken aynı zamanda şişme eğilimi göstermelerinden kaynaklı olduğu düşünülmektedir.



**Şekil 4.49.** PDMS Grubu Filmlerin PBS Ortamındaki pH Değişim Sonuçları

PLLA grubu filmlerde de PDMS filmlerinkine benzer sonuçlar elde edilmiştir. İletken polimer kaplamaların PBS'e geçmesiyle H<sup>+</sup> iyonlarındaki artışla beraber pH azalmış ve 21.günde bir miktar artış gözlenmiş ve 28.günde yine azalarak tüm filmler için 7.24 – 7.18 bandında sabitlenmiştir.

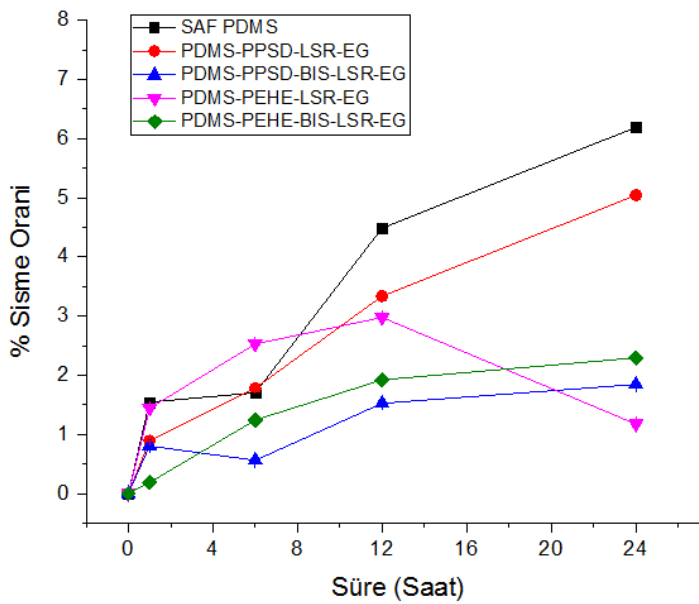


**Şekil 4.50.** PLLA Grubu Filmlerin PBS Ortamındaki pH Değişim Sonuçları

#### 4.2.6. Şişme Testi

Yetersiz su emilimi hücre büyümesinin inhibisyonuna yol açtığından, şişme özellikleri doku mühendisliği uygulamalarında önemlidir [158]. PMDS ve PLLA temelli ve PPSD-LSR-EG, PPSD-BİS-LSR-EG, PEHE-LSR-EG ve PEHE-BİS-LSR-EG kaplamalara sahip kompozit filmlerin PBS ortamındaki 24 saatlik şişme davranışları incelenmiştir. Grafikler incelendiğinde PLLA grubunun PDMS grubuna göre su tutma özelliğinin daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu da literatür ile eşleşen sonuçlar alındığını göstermektedir [158], [159].

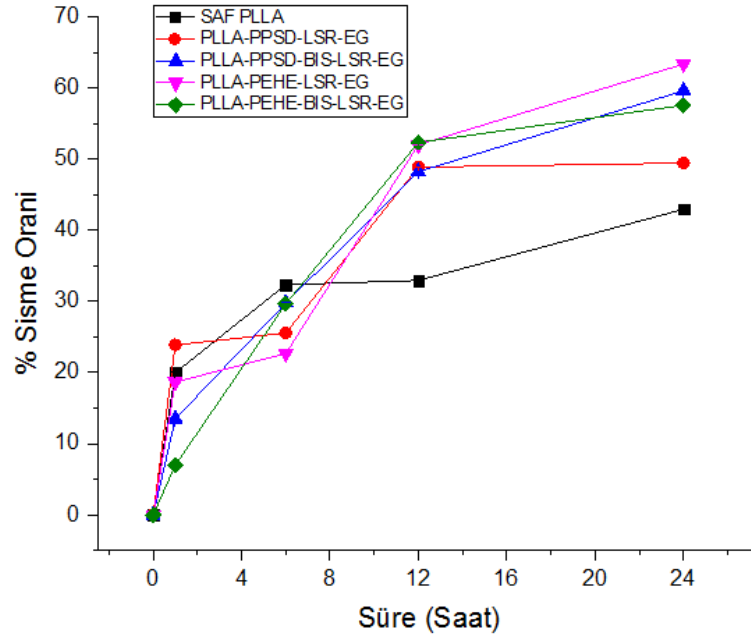
PDMS grubunun şişme testinde saf PDMS numunesinin iletken polimer kaplı numunelere kıyaslandığında şişme eğiliminin yavaş bir şekilde doğrusal olarak arttığı görülmektedir. İletken polimer kaplı numunelerde de aynı davranış gözlenmiş ancak şişme oranı daha az olarak sonuçlanmıştır. Bunun sebebinin kaplamaların sıcaklık ve çalkalanma hareketi sonucunda PDMS yüzeyinden kalkmaları olduğu düşünülmektedir. PPSD-LSR-EG numunesinin PDMS yüzeyinden en az kalkan grup olduğu grafikten görülmektedir. Bu durum da PPSD-LSR-EG kaplama kalitesinin diğer gruplardan iyi olduğunu göstermektedir. PEHE-LSR-EG numunesinde ise 24. saatte şişme oranının eksildiği görülmektedir. Bu sonucun sebebi olarak kaplamaların şişme oranına göre daha hızlı bir şekilde kalktığı, PEHE-LSR-EG'nin kaplamalarının stabil olmadığı yorumu yapılabilir.



Şekil 4.51. PDMS Grubu Filmlerin PBS Ortamındaki Şişme Testi Sonuçları



PLLA grubunun şişme test sonuçları incelendiğinde hem PDMS grubuna göre daha yüksek şişme oranlarına sahip oldukları hem de kaplama içeren numunelerin saf PLLA'ya göre daha çok şişme eğiliminde oldukları görülmektedir. Bunun sebebi olarak PLLA üzerindeki kaplamaların, PLLA filmleri oluşurken, kullanılan kloroformun uzaklaşırken açtığı poroziteli yapının üzerinde daha iyi tutunmaları ve bundan dolayı daha yoğun bir kaplama elde edilmesi olduğu düşünülmektedir. Zaten daha yüksek şişme oranına sahip PLLA film üzerinde böyle bir kaplamanın elde edilmiş olması, temas açısı ölçümlerinde de görüldüğü üzere daha hidrofilik olan iletken polimerlerin de artan kaplama kalınlığı ile daha çok su tutma kapasitelerine ulaştıkları düşünülmektedir. Hidrofilik polimerlerin su tutma kapasitelerinin ve hızlarının sıcaklıkla arttığı bilinmektedir [160]. Bunlara ek olarak, PLLA'nın porozitesinin yüksek olması, filmlerin mikroyapısı içerisinde sıvı absorpsiyonunu artırıcı etkiye bulunmuş olduğu düşünülmektedir [157].



**Şekil 4.52.** PLLA Grubu Filmlerin PBS Ortamındaki Şişme Testi Sonuçları

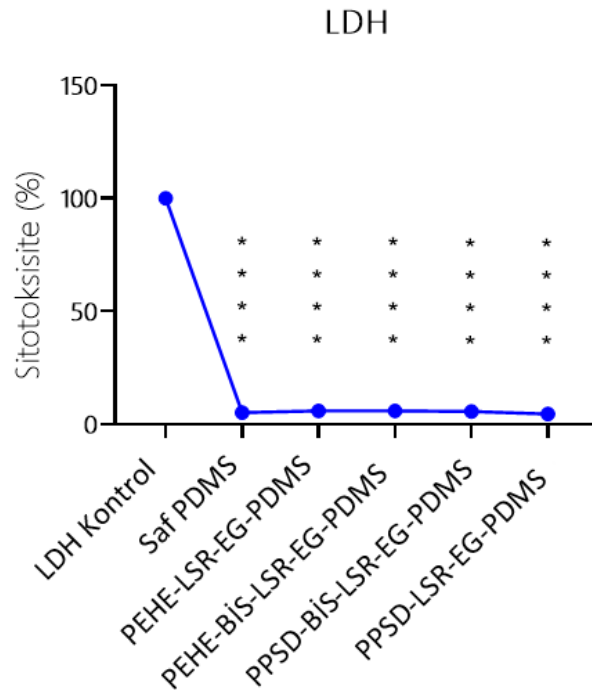
### 4.3. Hücre Kültürü Çalışmaları

PDMS ve PLLA kompozit filmlerinin Laktat Dehidrogenaz testi, MTT ile sitotoksosite testi ve Etidyum Bromür Calcein boyama ile canlı/ölü hücre görüntülemeleri yapılmıştır. Kontrol grubu olarak, LDH testinde LDH kontrolü (Lizis Buffer) ve MTT testinde ekstraktlar ile etkileştirilmemiş hücre besi yeri alınmıştır.

#### 4.3.1. Laktat Dehidrogenaz (LDH) Testi

LDH testi, hasarlı hücrelerin sitozolünden salınan LDH aktivitesinin ölçümüne dayalı olarak hücre ölümünün nicelleştirilmesi için geliştirilmiş bir kolorimetrik yöntemdir [161].

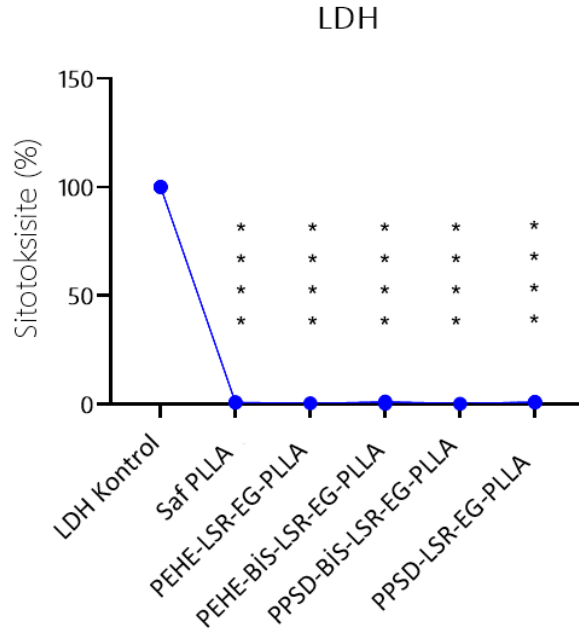
LDH testinde L929 hücrelerinin hem PDMS grubu hem de PLLA grubu kompozit filmlerinden elde edilen ekstraktlar ile 24 saat inkübasyon sonucu analiz tamamlanmıştır. PDMS film grubunun PLLA grubuna kıyasla küçük bir miktar daha sitotoksik gözükmesine rağmen, iki grup kompozit filmlerin de sitotoksik olmadığı, kompozit filmlerin hücrelerde nekrotik bir hasara sebep olmadığı ve literatürdeki sınırlar içerisinde oldukları görülmüştür.



**Şekil 4.53.** PDMS Grubu Filmlerin LDH Test Sonuçları. (Analiz edilen gruplar arasındaki farkı değerlendirmek için tek-yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. n:3, \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001; \*\*\*\*p<0,0001.)

PDMS grubu incelendiğinde, Saf PDMS ile PPSD-LSR-EG-PDMS'in en az sitotoksositeye sahip olduğu, onlara kıyasla bir miktar daha hücre ölümüne sebep olan grupların PEHE-LSR-EG-PDMS ve PPSD-BİS-LSR-EG-PDMS olduğu ve aralarında en sitotoksik etkiye sahip olan filmin ise PEHE-BİS-LSR-EG-PDMS olduğu görülmüştür. Ancak tüm filmlerin %10 altında sitotoksositeye sahip olduğu, sonuç olarak sitotoksik etkiye sahip olmadıkları ortaya çıkmıştır. Literatürde PDMS'in yüksek hücre metabolik aktivitesine sahip olduğu ve düşük LDH salınım aktivitesi gözlemlendiği raporlanmıştır [162].

PLLA grubunda ise neredeyse hiçbir sitotoksik etkiye rastlanmamıştır. PEHE-BİS-LSR-EG-PLLA kompozit filmi, diğer filmlere göre bir miktar daha sitotoksik çıkmasına rağmen literatüre göre başarılı olmuşlardır. PLLA'nın literatürdeki LDH sitotoksosite sonuçları %6 bandındadır [163].

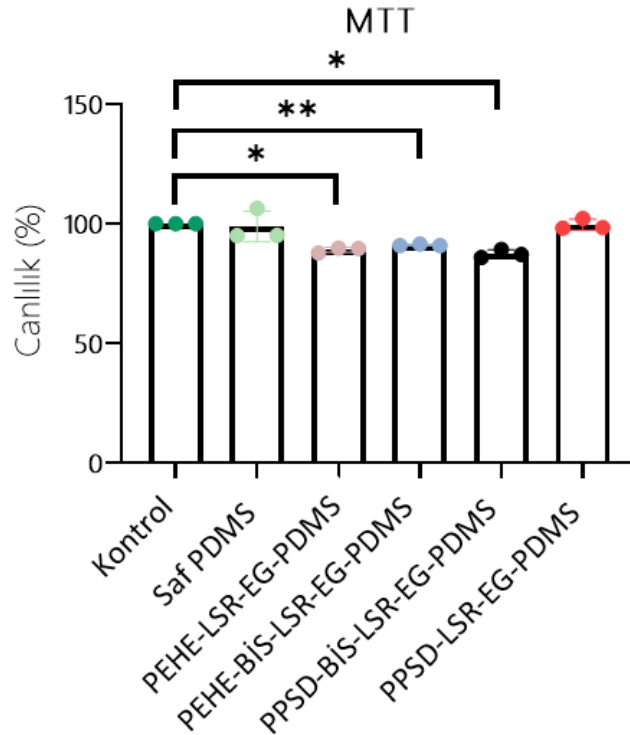


**Şekil 4.54.** PLLA Grubu Filmlerin LDH Test Sonuçları. (Analiz edilen gruplar arasındaki farkı değerlendirmek için tek-yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. n:3, \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001; \*\*\*\*p<0,0001.)

### 4.3.2. MTT ile Filmlerin Sitotoksosite Analizleri

MTT, hücrelerin mitokondrilerindeki enzimler ile metabolik olarak parçalandığı için, ölçülen absorbanslar canlı hücrelerin oranı ile ilgili bilgi vermektedir [164].

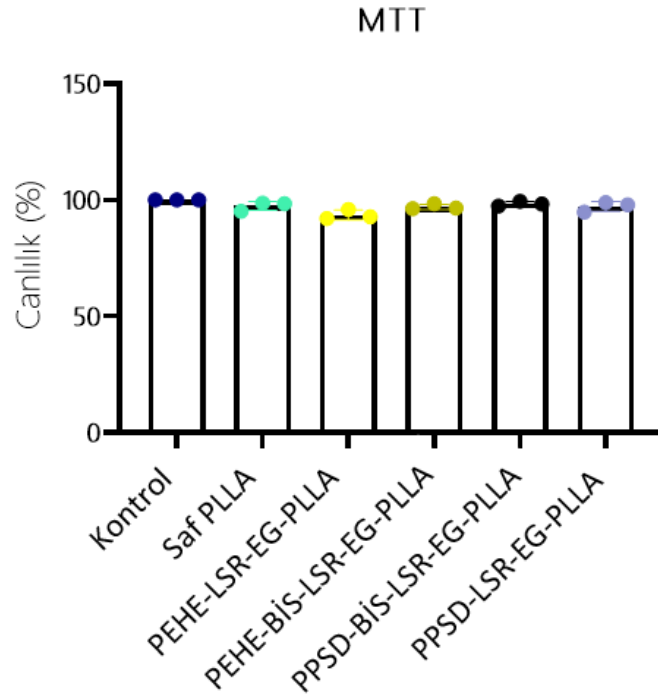
PDMS grubu incelendiğinde, Saf PDMS ile PPSD-LSR-EG-PDMS'in en az sitotoksositeye sahip olduğu, onlara kıyasla bir miktar daha hücre ölümüne sebep olan grupların PEHE-BİS-LSR-EG-PDMS olduğu ve aralarında en sitotoksik etkiye sahip olan filmlerin ise PPSD-BİS-LSR-EG-PDMS ve PEHE-BİS-LSR-EG-PDMS olduğu görülmüştür. Ancak tüm filmlerin %90 üzerinde hücre canlılığına sahip olduğu, sonuç olarak sitotoksik etkiye sahip olmadıkları ortaya çıkmıştır. Zaten literatürde de PSS, heparin, fibrinojen veya hyaluronik asit katkı PEDOT'un hücre kültüründe sitotoksik olmadığı bildirilmiştir [165].



**Şekil 4.55.** PDMS Grubu Filmlerin MTT Test Sonuçları. (Analiz edilen gruplar arasındaki farkı değerlendirmek için tek-yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. n:3, \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001; \*\*\*\*p<0,0001.)

Ayrıca literatürde, PPSD ve PEHE için daha yüksek elüsyon konsantrasyonu ile hücrelerin daha düşük yaşayabilirliği arasında bir ilişki olmadığını kanıtlayan raporlar mevcuttur [166]. Bu sonuçlar, kompozit film kaplamalarının toksik olmadığını iyi bir göstergesidir.

Bunlara ek olarak, Halihazırda PDMS ve PLLA literatürde iyi çalışılmıştır ve sitotoksik olmadıkları bilinmektedir [167], [168].



**Şekil 4.56.** PLLA Grubu Filmlerin MTT Test Sonuçları. (Analiz edilen gruplar arasındaki farklı değerlendirmek için tek-yönlü ANOVA testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir.)

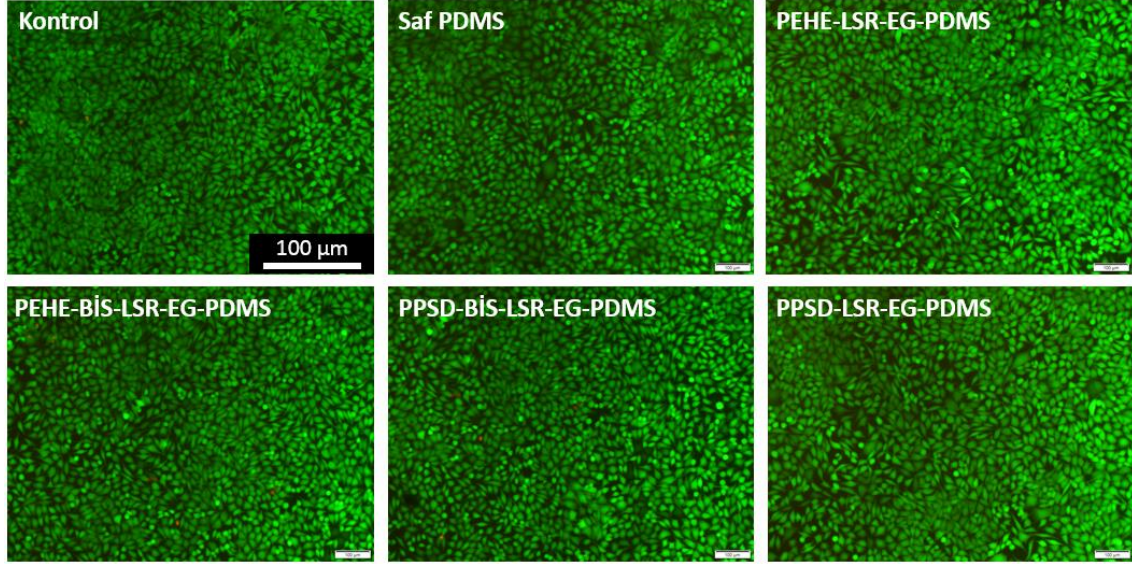
#### 4.3.3. Etidyum Bromür Calcein Boyama ile Florasan Mikroskopunda Canlı ve Ölü Hücrelerin Tespiti

Etidyum Bromür Calcein boyama, hücre canlılığı hakkında fikir edinmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu boyama, normal ve sağlıklı hücrelerin yeşil renkte gözükmesini sağlarken, cansız ve hasarlı hücrelerin turuncu/kırmızı renkte gözükmesini sağlayan ikili floresan boyamasıdır [169].

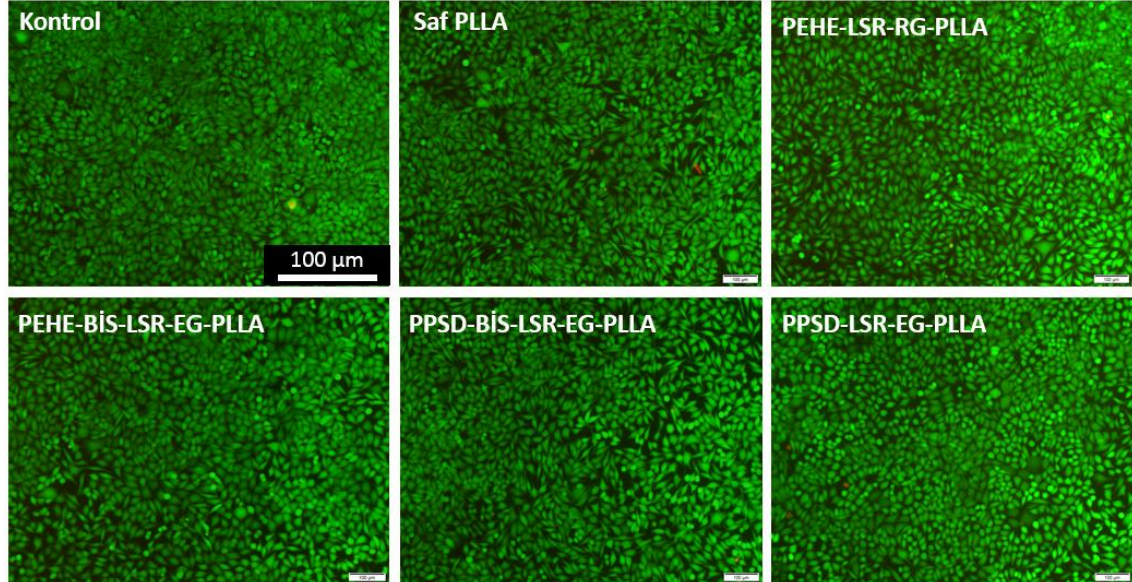
PDMS grubuna bakıldığında, neredeyse hiç kırmızı-turuncu renkte hücre gözükmemekte ve hücrelerin neredeyse hepsinin canlı ve sağlıklı (yeşil renkte)

olduğu gör÷lmektedir. Bu görüntüler, tüm PDMS grubu kompozit filmlerin biyouyumlu olduklarını göstermektedir.

PLLA grubu için de paralel sonuçlar elde edilmiştir.



**Şekil 4.57.** PDMS Grubu Filmlerin Etidyum Bromür Calcein Boyama ile Canlı/Ölü Hücre Boyama Sonuçları



**Şekil 4.58.** PLLA Grubu Filmlerin Etidyum Bromür Calcein Boyama ile Canlı/Ölü Hücre Boyama Sonuçları

Yukarıdaki LDH ve MTT analizi başlıklarında da gösterildiği üzere PDMS ve PLLA bazlı kompozit filmlerin biyouyumlulukları yüksek çıkmıştır ve bu floresan mikroskobu görüntüleriyle de hücrelerin canlılıkları bir kez daha, bu sefer görüntüler ile kanıtlanmıştır.

## 5. YORUM

Bu yüksek lisans tezi kapsamında periferik sinir yaralanmalarında nöromodülasyonu sağlayabilen ve hasarlı sinir dokusunun iyileşmesine destek olabilen EDOT monomeri bazlı (PEDOT:PSS ve PEDOT:Heparin), BİS ve Gliserol katkı, yalıtkan PDMS ve PLLA polimerleri kullanılarak esnek ve iletken olmak üzere ikili polimer yapıda kompozit filmler üretilmiş, karakterize edilmiş ve hücre kültür çalışmaları tamamlanmıştır.

İyon değişim işlemleri haricinde bütün protokoller PPSD grubunda uygulandığı gibi PEHE grubu için de uygulanmıştır.

Gliserol katkıli dispersiyonlar dondurulup tamamen kurutulamadığı için istenildiği şekilde muhafaza edilememiş ve bu nedenle çalışmanın film elde etme kısmında ve devamındaki analizlerde Gliserol eklentili gruplar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Ayrıca PLLA yalıtkan filminin kalıba dökülmesi ve ardından kalıptan kaldırılması sırasında kalıba çok yapıştığı için PLLA filmler tek parça halinde elde edilememiştir. Bu nedenle PLLA filmlerin belirli analizleri yapılmış ancak PDMS filmlerin çok daha başarılı olmasından kaynaklı PDMS filmler tezin ana odağı haline getirilmiştir.

Aşağıda tezin çıktıları madde madde açıklanmıştır.

- ❖ Çalışmanın ana odağı olan PEDOT:PSS iletken polimeri, iletkenliği önemli ölçüde etkileyen PSS'nin farklı molar oran optimizasyon çalışmaları yapılarak oksidatif polimerizasyon yöntemi ile sentezlenmiştir.
- ❖ PEDOT:PSS, sulu dispersiyon halde sentezlendikten sonra sentez sırasında oluşan istenmeyen iyonların (Demir, Sodyum ve Sülfat), iyon



değişim reçineleri ile uzaklaştırılarak parçacık boyutunun (hidrodinamik çap) azaltılması, zeta potansiyelinin güçlendirilmesi, pH değerinin nötre yaklaştırılarak metabolik açıdan uygunluğunun artırılması ve sonrasında liyofilize edilerek potansiyel agregasyon problemlerinin önüne geçilerek raf ömrünün uzatılması ve gerektiği zaman özelliklerini büyük ölçüde korur şekilde deiyonize su ile redisperse edilerek kullanılması hedeflenmiş ve başarı ile elde edilmiştir.

- ❖ PPSD'nin diyaliz membranına, iyon değişim reçinelerinin de diyaliz membranının bulunduğu deiyonize su dolu kaba konularak manyetik karıştırma altında PPSD'den anyon ve katyonların uzaklaştırılması literatürde yer eden bir yöntem değildir ve bu açıdan özgündür. Birçok farklı yöntem ve protokol optimize edilmiş ve katı parçacık kaybının hiç yaşanmadığı bu yöntem en başarılıları olarak tez kapsamında kullanılmıştır. Optimize edilen bu yöntem sayesinde iyon değişim işlemleri sırasında kullanılan farklı yöntemlerde meydana gelen katı parçacık kaybının ve bunun sonucunda meydana gelen iletkenlik kaybı ve heterojenliğin önüne geçilmiştir. Bu işlemin yapılmasıyla polimerin sulu dispersiyon halinde saklanma süresi de uzatılırken iletkenlik, kimyasal kararlılık, suda dağılılabirlik ve film haline getirilebilirlik gibi özellikleri geliştirilmiştir.
- ❖ İyon değişiminin başarılı bir şekilde gerçekleştiği atomik absorpsiyon spektroskopisi (AAS) ile teyit edilmiştir. PPSD-İDS numunelerindeki Sodyum ve Demir iyonu miktarları PPSD-İDÖ numunelerine kıyasla azalmıştır. İyon değişimi öncesi ve sonrası numunelerin zeta parçacık boyutu ve zeta potansiyel analizleri, iyon değişimi sonucunda hidrodinamik çapta azalma meydana geldiğini ve potansiyel değerlerinin ise negatif yönde arttığını yani dispersiyon kararlılığının arttığını göstermektedir. Ayrıca pH ölçümleri de iyonların uzaklaştırılması ile dispersiyondaki tuz oranının azaldığını ve reçinelerin su molekülü oluşturması vasıtası ile dispersiyonların asidik değerden nötre yakınlaştığını göstermektedir.

Bunlara ek olarak PPSD'nin Uv-vis spektroskopisi ölçümlerinde karakteristik absorpsiyonlar görülmüştür. Kalıntı iyonların uzaklaştırılması ile iyonik yoğunluk azalırken pH artmış ve absorpsiyon piklerinde de yüksek pH'ın daha az absorpsiyona yol açabildiği görülmüştür.

- ❖ PPSD ve PEHE grubu dispersiyonlar liyofilizasyon ile dondurularak kurutulmuştur. Bunun önemi de polimerin çok hızlı bir şekilde dondurulup bu halde iken kurutulması suretiyle agrega oluşumunun önüne geçilmesi ve bu sayede de polimerin parçacık boyutu, pH, zeta potansiyeli, uv-vis absorpsiyon değerleri, kimyasal kararlılık gibi özelliklerini çok büyük ölçüde korurken raf ömrünün çok daha uzun bir süreye çıkartılabildiği olmasıdır. Kurutulmuş polimerler gerekli olduğu zaman kullanılabilir ve bundan dolayı gereksiz sarf ve kimyasal kullanımının önüne geçilebilmektedir.
- ❖ Redisperse edilme işleminden sonra numuneler (LSR Grupları) dondurulmamış numunelerinin 2 ay dispersiyon halde bekletilmesi sonrası karşılaştırmalı olarak incelenmiş, liyofilizasyon ve redispersiyon işleminin ürün özelliklerini çok büyük ölçüde koruduğu görülmüştür. Buna ek olarak, su yerine farklı disperse edici ajanların kullanımı ile farklı özellikte dispersiyonlara evriltilmesi açısından araştırılmaya açık ve değerli bir alan yaratmaktadır.
- ❖ LSR numunelerinin zeta parçacık boyutu ve zeta potansiyel analizleri, Uv-vis spektroskopisi, pH ölçümleri yapılmış ve ilk sentez sonrası elde edilmiş numune sonuçları ile liyofilizasyon ve redisperse etme işlemlerinin malzemeler üzerindeki etkisini anlamak amacıyla karşılaştırılmıştır. Bu sonuçlara göre PPSD ve PPSD-BİS grupları üzerinde liyofilizasyon ve redisperse etme işlemlerinin çok büyük ölçüde olumsuz bir etkisi olmadığı ve kendi özelliklerini korudukları anlaşılmıştır. PEHE ve PEHE-BİS için ise liyofilizasyon ve redisperse etme işlemlerinin malzeme özellikleri (zeta parçacık boyutu, zeta potansiyel, uv-vis analizleri sonuçlarından yorumlanarak) üzerindeki olumsuz etkileri ön plana çıkmaktadır. Sonuç

olarak, PPSD grubu için liyofilizasyon ve redisperse etme işlemleri çok daha optimum sonuçlar doğurmuştur.

- ❖ Katkı maddelerinin (BİS ve Gliserol) PPSD ve PEHE üzerindeki etkileri karakterize edilerek tespit edilmiş ve verimli sonuçlar elde edilmiş malzemeler ile kompozit filmler yapılmış ve hücre kültürü aşamalarına devam edilmiştir. Gliserol katkılı dispersiyonlar, liyofilize edilemediği için çalışmaların devamında Gliserol çalışmadan çıkarılmış ve katkı olarak BİS ön plana çıkmış ve BİS katkılı dispersiyonlar ile çalışılmıştır.
- ❖ Yapılan karakterizasyon çalışmaları sonucunda PPSD grubu dispersiyonların PEHE grubuna göre kimyasal kararlılık, film oluşturma kolaylığı ve iletkenlik açısından daha başarılı olduğu görülmüştür.
- ❖ Film elde etme çalışmaları kapsamında birçok farklı çalışma ve protokol optimizasyonları yapılmıştır. Aralarından 3B yazıcıda özel tasarlanmış bir kalıbın basılarak yalıtkan polimerlerin kalıp içerisine dökülmesi ve polimerleşme sonrası yalıtkan polimer içerisinde yer alan kanallara iletken polimerlerin spin-coating ile kaplanması en verimli ve başarılı yöntem olarak ortaya çıkmış ve tez kapsamında bu yöntem tercih edilmiştir.
- ❖ Kompozit filmlerin SEM görüntüleri çekilmiş ve kaplama kalınlık ölçümleri yine SEM kullanılarak alınmıştır. En verimli kaplama kalınlığı ve kaplama yüzey morfolojisi PPSD-LSR-EG-PDMS malzemesinde elde edilmiştir. PDMS grubunun genel olarak kaplama işlemine elverişli olması dikkate değerdir. Farklı tekniklerin ve optimizasyonların yapılması kaplama verimini arttırabilecek potansiyeldedir. PLLA gruplarının görüntülerinden de anlaşılacağı gibi PLLA filmlerin eldesi sırasında karşılaşılan sorunlar, düzgün PLLA filmler elde edilmesinin önüne geçmiş ve dolayısıyla kaplama işlemlerinin de başarılı olmasını engellemiştir.

- ❖ Dispersiyonların özdirenç ölçümleri elde edilmiş ve bu değerlerden iletkenlik değerleri hesaplanmıştır. Yapılan hesaplamalara göre etilen glikol eklentisinin iletken polimerlerin iletkenliğini arttırdığı görülmüştür. Bunun dışında iletkenlik açısından en yüksekte en aza doğru sıralama PPSD-LSR-EG, PPSD-BİS-LSR-EG, PEHE-LSR-EG, PEHE-BİS-LSR-EG şeklinde ortaya çıkmıştır. Ayrıca dispersiyonların özdirenç ölçümlerinde kullanılan 2 AY numunelerine (2 ay hiçbir işlem uygulanmadan bekletilen numuneler) ek olarak zaman içerisinde farklı aylara kadar beklemiş numunelerin incelenmesi de dispersiyonların kararlılıkları açısından daha net fikirlerin elde edilmesini sağlayacaktır.
- ❖ Bunlara ek olarak PDMS ve PLLA bazlı kompozit filmlerin esneme öncesi ve sonrası direnç ölçümleri sonucunda iletken polimerlerin kaplama işlemlerindeki verimin artırılması gerekliliği öngörülmüştür. Kompozit filmlerin esnetilmesi sonrası direnç ölçümlerinde artış meydana gelmiştir ve bu artışın minimuma indirilmesi gelecek araştırmalara açık bir konu durumundadır.
- ❖ Degradasyon analizi toplamda 28 gün sürdürülmüştür ve kompozit filmlerin in vitro ortamda kütle kayıpları ve kullanılan PBS'in pH değişimleri incelenmiştir. Kütle kayıpları incelendiğinde PDMS grubunun neredeyse hiç kütle kaybı yaşamadığı ve pH değişimlerinin de film yüzeyinden koparak PBS'e salınan iletken polimer kaplamalardan dolayı genellikle ortamın asitlik değerini artırır yönde olduğu görülmüştür. PLLA grubu filmlerin ilk gün şişme eğilimlerinin baskın geldiği ancak sonrasında kütle kaybının gerçekleşmeye başladığı ve PDMS grubuna kıyasla daha çok kütle kaybı yaşadığı ortaya çıkmış, pH değişiminin ise PDMS ile paralel ancak çok az bir farkla daha baziklik değerini artırır yönde olduğu görülmüştür.
- ❖ Kompozit filmlerin şişme testleri de 24 saat boyunca gerçekleştirilmiştir. Sıvı ortam olarak PBS kullanılmıştır. 1., 6., 12., ve 24 saatlerin sonunda

yapılan tartımlar ile kompozit filmlerin şişme kapasiteleri ölçülmüştür. Sonuçlara göre PDSM grubu kompozit filmlerin maksimum şişme oranı %6 bandında elde edilmişken PLLA grubu kompozit filmlerin şişme oranı %60 bandında çıkmıştır. PDMS grubunda en çok şişme davranışı sergileyen film Saf PDMS olmuştur. İletken polimer kaplı kompozit filmlerin analiz boyunca ağırlık kaybının azaldığı saatler mevcuttur. Bu azalmaların, kaplamaların PDMS filminden kopmaları sonucu ortaya çıktığı tahmin edilmektedir. 12.saatten 24.saate geçen süre boyunca, genel olarak filmlerin şişme eğilimlerinin hızlandığı ancak hala düşük bir şişme eğilimi gösterdikleri yorumu yapılabilir. PLLA grubunda ise iletken polimer kaplamalı filmlerin saf PLLA numunesine göre daha çok şiştikleri görülmüştür. Bunun sebebi olarak, düzgün elde edilemeyen PLLA filmlerin yüzey morfolojilerinden dolayı uniform olmayan kaplamaların kalın olması ve temas açısı ölçümlerindeki verilere paralel şekilde hidrofiliteleri yüksek olan kaplamaların daha çok şişme eğiliminde olduğu söylenebilir.

- ❖ Yürütülen hücre kültür çalışmaları sonucunda kompozit filmlerin LDH ve MTT sitotoksikite sonuçları ve Etidyum Bromür Calcein boyama ile hücrelerin florasan mikroskopu altında canlılık verileri incelenmiştir. Hem PDMS hem de PLLA grubu kompozit filmlerin sitotoksik olmadığı ve hücre canlılık verilerinin yüksek olduğu ve bu verilerin literatür ile eşleştiği görülmüştür.
- ❖ Tüm yorumları özetlemek gerekirse, yapılan tüm karakterizasyon çalışmaları birleştirilerek çalışılan gruplar arasında en verimli ve optimum grup PPSD-LSR-EG-PDMS olarak ortaya çıkmaktadır. Diğer iletken polimer kaplı PDMS grubu kompozit filmler de umut vaat etmektedir. Önü açık olan ve detaylandırılabilirliği geniş olan birçok çalışma konusu bu tez kapsamında ortaya çıkmıştır.
- ❖ Sonuç olarak: En verimli grup olarak literatürle uyumlu, periferik sinir yaralanmalarında kullanıma uygun seviyede iletkenliğe ve yüksek

biyoyumluluğına sahip olan esnek PPSD-LSR-EG-PDMS kompozit filmi (Modifiye edilmiş PEDOT:PSS-PDMS) üretilmiş, karakterizasyon çalışmaları tamamlanmış ve bu tez çalışmasında sunulmuştur.

## 6. KAYNAKLAR

- [1] J. S. Torday, "Homeostasis as the mechanism of evolution", *Biology (Basel)*, c. 4, sy 3, ss. 573-590, Eyl. 2015, doi: 10.3390/biology4030573.
- [2] T. Litschel, M. M. Norton, V. Tserunyan, ve S. Fraden, "Engineering reaction-diffusion networks with properties of neural tissue", *Lab Chip*, c. 18, sy 5, ss. 714-722, Mar. 2018, doi: 10.1039/c7lc01187c.
- [3] C. Clarke ve R. Lemon, "Nervous System Structure and Function", içinde *Neurology: A Queen Square Textbook, Second Edition*, C. Clarke, R. Howard, M. Rossor, ve S. Shorvon, Ed., 2. bs2016, ss. 11-67.
- [4] L. P. Gartner ve J. L. Hiatt, *Color Atlas and Text of Histology (6th Ed)*, 6th Edition. 2014.
- [5] M. H. Ross ve W. Pawlina, *Histology - A Text & Atlas*, 6th Edition. 2011.
- [6] C. E. Schmidt ve J. B. Leach, "Neural tissue engineering: Strategies for repair and regeneration", *Annual Review of Biomedical Engineering*, c. 5. ss. 293-347, 2003. doi: 10.1146/annurev.bioeng.5.011303.120731.
- [7] A. L. Kierszenbaum ve L. L. Tres, *Histology and Cell Biology, An Introduction to Pathology (4ed, 2016) - Abraham L. Kierszenbaum*, 4. bs, c. 4. Philadelphia: Elsevier, 2016.
- [8] V. Carriel, I. Garzón, M. Alaminos, ve M. Cornelissen, "Histological assessment in peripheral nerve tissue engineering", *Neural Regen Res*, c. 9, sy 18, ss. 1657-1660, Eyl. 2014, doi: 10.4103/1673-5374.141798.
- [9] S. Geuna vd., "Histology of the Peripheral Nerve and Changes Occurring During Nerve Regeneration", içinde *International Review of Neurobiology*, R. J. Bradley, R. A. Harris, ve P. Jenner, Ed., Elsevier, 2009, ss. 27-46. doi: 10.1016/S0074-7742(09)87003-7.
- [10] J. J. Tyson, K. Chen, ve B. Novak, "Network Dynamics And Cell Physiology", *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2001, [Çevrimiçi]. Erişim adresi: [www.nature.com/reviews/molcellbio](http://www.nature.com/reviews/molcellbio)

- [11] D. Lakshmipathy, "Human anatomy and physiology", içinde *Biomedical Engineering and its Applications in Healthcare*, S. Paul, Ed., Springer Singapore, 2019, ss. 3-42. doi: 10.1007/978-981-13-3705-5\_1.
- [12] P. J. Hollenbeck ve W. M. Saxton, "The axonal transport of mitochondria", *J Cell Sci*, c. 118, sy 23, ss. 5411-5419, Ara. 2005, doi: 10.1242/jcs.02745.
- [13] J. N. Sleight, A. M. Rossor, A. D. Fellows, A. P. Tosolini, ve G. Schiavo, "Axonal transport and neurological disease", *Nature Reviews Neurology*, c. 15, sy 12. Nature Research, ss. 691-703, 01 Aralık 2019. doi: 10.1038/s41582-019-0257-2.
- [14] C. Redies, "Cadherins in the central nervous system", *Progress in Neurobiology*, c. 61, ss. 611-648, Eki. 1999, [Çevrimiçi]. Erişim adresi: [www.elsevier.com/locate/pneurobio](http://www.elsevier.com/locate/pneurobio)
- [15] B. Engelhardt ve S. Liebner, "Novel insights into the development and maintenance of the blood-brain barrier", *Cell and Tissue Research*, c. 355, sy 3. Springer Verlag, ss. 687-699, 2014. doi: 10.1007/s00441-014-1811-2.
- [16] M. Tata, C. Ruhrberg, ve A. Fantin, "Vascularisation of the central nervous system", *Mechanisms of Development*, c. 138. Elsevier Ireland Ltd, ss. 26-36, 01 Kasım 2015. doi: 10.1016/j.mod.2015.07.001.
- [17] P. A. Walczak, P. Perez-Esteban, D. C. Bassett, ve E. J. Hill, "Modelling the central nervous system: Tissue engineering of the cellular microenvironment", *Emerging Topics in Life Sciences*, c. 5, sy 4. Portland Press Ltd, ss. 507-517, 01 Ekim 2021. doi: 10.1042/ETLS20210245.
- [18] S. A. Williams, A. Gómez-Olivencia, ve D. R. Pilbeam, "Numbers of Vertebrae in Hominoid Evolution", içinde *Spinal Evolution*, E. Been, P. A. Kramer, ve A. Gómez-Olivencia, Ed., Springer International Publishing, 2019, ss. 97-124. doi: 10.1007/978-3-030-19349-2\_6.
- [19] R. P. Trueman, A. S. Ahlawat, ve J. B. Phillips, "A Shock to the (Nervous) System: Bioelectricity Within Peripheral Nerve Tissue Engineering", *Tissue engineering. Part B, Reviews*, c. 28, sy 5. NLM (Medline), ss. 1137-1150, 01 Ekim 2022. doi: 10.1089/ten.TEB.2021.0159.



- [20] X. Navarro, T. B. Krueger, N. Lago, S. Micera, T. Stieglitz, ve P. Dario, "A critical review of interfaces with the peripheral nervous system for the control of neuroprostheses and hybrid bionic systems", *Journal of the Peripheral Nervous System*, c. 10, sy 3. Blackwell Publishing Inc., ss. 229-258, 2005. doi: 10.1111/j.1085-9489.2005.10303.x.
- [21] D. Adair vd., "Electrical stimulation of cranial nerves in cognition and disease", *Brain Stimulation*, c. 13, sy 3. Elsevier Inc., ss. 717-750, 01 Mayıs 2020. doi: 10.1016/j.brs.2020.02.019.
- [22] C. Mathias, G. Ingle, ve V. Iodice, "Neurology: A Queen Square Textbook, Second Edition", içinde *Neurology*, C. Clarke, R. Howard, M. Rossor, ve S. Shorvon, Ed., 2. bs2016, ss. 945-965.
- [23] X. Gu, "Progress and perspectives of neural tissue engineering", *Front Med*, c. 9, sy 4, ss. 401-411, Ara. 2015, doi: 10.1007/s11684-015-0415-x.
- [24] X. Gu, F. Ding, ve D. F. Williams, "Neural tissue engineering options for peripheral nerve regeneration", *Biomaterials*, c. 35, sy 24, ss. 6143-6156, 2014, doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.04.064.
- [25] V. Chiono ve C. Tonda-Turo, "Trends in the design of nerve guidance channels in peripheral nerve tissue engineering", *Progress in Neurobiology*, c. 131. Elsevier Ltd, ss. 87-104, 01 Ağustos 2015. doi: 10.1016/j.pneurobio.2015.06.001.
- [26] H. Cao, T. Liu, ve S. Y. Chew, "The application of nanofibrous scaffolds in neural tissue engineering", *Advanced Drug Delivery Reviews*, c. 61, sy 12. ss. 1055-1064, 05 Ekim 2009. doi: 10.1016/j.addr.2009.07.009.
- [27] P. Meena vd., "Advances and clinical challenges for translating nerve conduit technology from bench to bed side for peripheral nerve repair", *Cell and Tissue Research*, c. 383, sy 2. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH, ss. 617-644, 01 Şubat 2021. doi: 10.1007/s00441-020-03301-x.
- [28] J. Moskow vd., "Review: Bioengineering approach for the repair and regeneration of peripheral nerve", *Bioactive Materials*, c. 4, sy 1. KeAi

- Communications Co., ss. 107-113, 01 Mart 2019. doi: 10.1016/j.bioactmat.2018.09.001.
- [29] J. M. Felder ve I. Ducic, "Cross-Sectional Evaluation of the Economic Burden on Patients Seeking Surgical Treatment for Chronic Nerve Injuries", *Ann Plast Surg*, c. 88, sy 2, ss. 200-207, Şub. 2022, doi: 10.1097/SAP.0000000000002924.
- [30] C. Raza, H. A. Riaz, R. Anjum, ve N. ul A. Shakeel, "Repair strategies for injured peripheral nerve: Review", *Life Sciences*, c. 243. Elsevier Inc., 15 Şubat 2020. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117308.
- [31] I. Regas, F. Loisel, H. Haight, G. Menu, L. Obert, ve I. Pluvy, "Functionalized nerve conduits for peripheral nerve regeneration: A literature review", *Hand Surgery and Rehabilitation*, c. 39, sy 5. Elsevier Masson s.r.l., ss. 343-351, 01 Ekim 2020. doi: 10.1016/j.hansur.2020.05.007.
- [32] A. Muheremu ve Q. Ao, "Past, Present, and Future of Nerve Conduits in the Treatment of Peripheral Nerve Injury", *BioMed Research International*, c. 2015. Hindawi Publishing Corporation, 2015. doi: 10.1155/2015/237507.
- [33] S. Vijayavenkataraman, "Nerve guide conduits for peripheral nerve injury repair: A review on design, materials and fabrication methods", *Acta Biomaterialia*, c. 106. Acta Materialia Inc, ss. 54-69, 01 Nisan 2020. doi: 10.1016/j.actbio.2020.02.003.
- [34] P. Chrzęszcz vd., "Application of peripheral nerve conduits in clinical practice: A literature review", *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, c. 52, sy 4. Urban and Partner, ss. 427-435, 01 Ağustos 2018. doi: 10.1016/j.pjnns.2018.06.003.
- [35] S. Yi, L. Xu, ve X. Gu, "Scaffolds for peripheral nerve repair and reconstruction", *Experimental Neurology*, c. 319. Academic Press Inc., 01 Eylül 2019. doi: 10.1016/j.expneurol.2018.05.016.
- [36] X. Zhang vd., "Functional Polymer-Based Nerve Guide Conduits to Promote Peripheral Nerve Regeneration", *Advanced Materials Interfaces*,

- c. 7, sy 14. Wiley-VCH Verlag, 01 Temmuz 2020. doi: 10.1002/admi.202000225.
- [37] P. X. Zhang *vd.*, “Tissue engineering for the repair of peripheral nerve injury”, *Neural Regen Res*, c. 14, sy 1, ss. 51-58, 2019, doi: 10.4103/1673-5374.243701.
- [38] S. Amini, H. Salehi, M. Setayeshmehr, ve M. Ghorbani, “Natural and synthetic polymeric scaffolds used in peripheral nerve tissue engineering: Advantages and disadvantages”, *Polymers for Advanced Technologies*, c. 32, sy 6. John Wiley and Sons Ltd, ss. 2267-2289, 01 Haziran 2021. doi: 10.1002/pat.5263.
- [39] M. Sarker, S. Naghieh, A. D. McInnes, D. J. Schreyer, ve X. Chen, “Strategic Design and Fabrication of Nerve Guidance Conduits for Peripheral Nerve Regeneration”, *Biotechnology Journal*, c. 13, sy 7. Wiley-VCH Verlag, 01 Temmuz 2018. doi: 10.1002/biot.201700635.
- [40] K. Namsheer ve C. S. Rout, “Conducting polymers: a comprehensive review on recent advances in synthesis, properties and applications”, *RSC Advances*, c. 11, sy 10. Royal Society of Chemistry, ss. 5659-5697, 03 Şubat 2021. doi: 10.1039/d0ra07800j.
- [41] R. Green ve M. R. Abidian, “Conducting Polymers for Neural Prosthetic and Neural Interface Applications”, *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.)*, c. 27, sy 46. ss. 7620-7637, 09 Aralık 2015. doi: 10.1002/adma.201501810.
- [42] S. C. Luo *vd.*, “Poly(3,4-ethylenedioxythiophene) (PEDOT) nanobiointerfaces: Thin, ultrasmooth, and functionalized PEDOT films with in vitro and in vivo biocompatibility”, *Langmuir*, c. 24, sy 15, ss. 8071-8077, Ağu. 2008, doi: 10.1021/la800333g.
- [43] S. Wagner ve S. Bauer, “Materials for stretchable electronics”, *MRS Bull*, c. 37, sy 3, ss. 207-213, Mar. 2012, doi: 10.1557/mrs.2012.37.
- [44] A. Sanchez-Sanchez, I. del Agua, G. G. Malliaras, ve D. Mecerreyes, “Conductive Poly(3,4-Ethylenedioxythiophene) (PEDOT)-Based Polymers and Their Applications in Bioelectronics”, içinde *Smart Polymers and Their*

- Applications*, Elsevier, 2019, ss. 191-218. doi: 10.1016/B978-0-08-102416-4.00006-5.
- [45] N. Sultana, H. C. Chang, S. Jefferson, ve D. E. Daniels, "Application of conductive poly(3,4-ethylenedioxythiophene):poly(styrenesulfonate) (PEDOT:PSS) polymers in potential biomedical engineering", *Journal of Pharmaceutical Investigation*, c. 50, sy 5. Springer, ss. 437-444, 01 Eylül 2020. doi: 10.1007/s40005-020-00485-w.
- [46] D. Kai, M. P. Prabhakaran, G. Jin, ve S. Ramakrishna, "Polypyrrole-contained electrospun conductive nanofibrous membranes for cardiac tissue engineering", *J Biomed Mater Res A*, c. 99 A, sy 3, ss. 376-385, Ara. 2011, doi: 10.1002/jbm.a.33200.
- [47] Y. Wen ve J. Xu, "Scientific Importance of Water-Processable PEDOT-PSS and Preparation, Challenge and New Application in Sensors of Its Film Electrode: A Review", *Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry*, c. 55, sy 7. John Wiley and Sons Inc., ss. 1121-1150, 01 Nisan 2017. doi: 10.1002/pola.28482.
- [48] C. Xu vd., "Biodegradable and electroconductive poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/carboxymethyl chitosan hydrogels for neural tissue engineering", *Materials Science and Engineering C*, c. 84, ss. 32-43, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.msec.2017.11.032.
- [49] T. W. Lee ve Y. Chung, "Control of the surface composition of a conducting-polymer complex film to tune the work function", *Adv Funct Mater*, c. 18, sy 15, ss. 2246-2252, Ağu. 2008, doi: 10.1002/adfm.200700766.
- [50] T. Horii, H. Hikawa, M. Katsunuma, ve H. Okuzaki, "Synthesis of highly conductive PEDOT:PSS and correlation with hierarchical structure", *Polymer (Guildf)*, c. 140, ss. 33-38, Mar. 2018, doi: 10.1016/j.polymer.2018.02.034.
- [51] Y. Wang vd., "A highly stretchable, transparent, and conductive polymer", *Science Advances*, ss. 1-10, 2017, doi: 10.1126/sciadv.1602076.
- [52] D. Mantione, I. del Agua, A. Sanchez-Sanchez, ve D. Mecerreyes, "Poly(3,4-ethylenedioxythiophene) (PEDOT) derivatives: Innovative

- conductive polymers for bioelectronics”, *Polymers*, c. 9, sy 8. MDPI AG, 11 Ağustos 2017. doi: 10.3390/polym9080354.
- [53] “[https://www.scbt.com/p/heparin-sodium-salt-9041-08-1?productCanUrl=heparin-sodium-salt-9041-08-1&\\_requestid=7477968](https://www.scbt.com/p/heparin-sodium-salt-9041-08-1?productCanUrl=heparin-sodium-salt-9041-08-1&_requestid=7477968)”, (*Erişim Tarihi: 28.04.2023, 19.40*).
- [54] S. Savagatrup *vd.*, “Plasticization of PEDOT:PSS by common additives for mechanically robust organic solar cells and wearable sensors”, *Adv Funct Mater*, c. 25, sy 3, ss. 427-436, Oca. 2015, doi: 10.1002/adfm.201401758.
- [55] D. Alemu Mengistie, P. C. Wang, ve C. W. Chu, “Effect of molecular weight of additives on the conductivity of PEDOT:PSS and efficiency for ITO-free organic solar cells”, *J Mater Chem A Mater*, c. 1, sy 34, ss. 9907-9915, Eyl. 2013, doi: 10.1039/c3ta11726j.
- [56] J. Ouyang, “‘secondary doping’ methods to significantly enhance the conductivity of PEDOT:PSS for its application as transparent electrode of optoelectronic devices”, *Displays*, c. 34, sy 5, ss. 423-436, 2013, doi: 10.1016/j.displa.2013.08.007.
- [57] S. Xu, X. L. Shi, M. Dargusch, C. Di, J. Zou, ve Z. G. Chen, “Conducting polymer-based flexible thermoelectric materials and devices: From mechanisms to applications”, *Progress in Materials Science*, c. 121. Elsevier Ltd, 01 Ağustos 2021. doi: 10.1016/j.pmatsci.2021.100840.
- [58] “<https://www.sigmaaldrich.com/TR/en/product/aldrich/449504>”, (*Erişim Tarihi: 28.04.2023, 19.45*).
- [59] Y. Liu *vd.*, “Morphing electronics enable neuromodulation in growing tissue”, *Nat Biotechnol*, c. 38, sy 9, ss. 1031-1036, Eyl. 2020, doi: 10.1038/s41587-020-0495-2.
- [60] “[https://www.merckmillipore.com/TR/tr/product/Glycerol,MDA\\_CHEM-818709](https://www.merckmillipore.com/TR/tr/product/Glycerol,MDA_CHEM-818709)”, (*Erişim Tarihi: 28.04.2023, 21.05*).
- [61] L. Zhang, H. Deng, ve Q. Fu, “Recent progress on thermal conductive and electrical insulating polymer composites”, *Composites Communications*, c. 8, ss. 74-82, Haz. 2018, doi: 10.1016/j.coco.2017.11.004.

- [62] S. Han, S. Chen, ve F. Jiao, "Insulating polymers for flexible thermoelectric composites: A multi-perspective review", *Composites Communications*, c. 28, Ara. 2021, doi: 10.1016/j.coco.2021.100914.
- [63] S. B. Abel, E. Frontera, D. Acevedo, ve C. A. Barbero, "Functionalization of Conductive Polymers through Covalent Postmodification", *Polymers (Basel)*, c. 15, sy 1, Oca. 2023, doi: 10.3390/polym15010205.
- [64] M. Uz ve S. K. Mallapragada, "Conductive Polymers and Hydrogels for Neural Tissue Engineering", *J Indian Inst Sci*, c. 99, sy 3, ss. 489-510, Eyl. 2019, doi: 10.1007/s41745-019-00126-8.
- [65] J. C. Middleton ve A. J. Tipton, "Synthetic biodegradable polymers as orthopedic devices", *Biomaterials*, c. 21, ss. 2335-2346, 2000.
- [66] M. S. Singhvi, S. S. Zinjarde, ve D. v. Gokhale, "Polylactic acid: synthesis and biomedical applications", *Journal of Applied Microbiology*, c. 127, sy 6. Blackwell Publishing Ltd, ss. 1612-1626, 01 Aralık 2019. doi: 10.1111/jam.14290.
- [67] "<https://www.sigmaaldrich.com/TR/en/product/sigma/p1566>", (Erişim Tarihi: 28.04.2023, 21.35).
- [68] Y. Tokiwa ve B. P. Calabia, "Biodegradability and biodegradation of poly(lactide)", *Applied Microbiology and Biotechnology*, c. 72, sy 2. ss. 244-251, Eylül 2006. doi: 10.1007/s00253-006-0488-1.
- [69] J. E. Bergsma, W. C. de Bruijn, F. R. Rozema, R. R. M. Bos, ve G. Boering, "Late degradation tissue response to poly(L-lactide) bone plates and screws", 1995.
- [70] K. Fukushima ve Y. Kimura, "An efficient solid-state polycondensation method for synthesizing stereocomplexed poly(lactic acid)s with high molecular weight", *J Polym Sci A Polym Chem*, c. 46, sy 11, ss. 3714-3722, Haz. 2008, doi: 10.1002/pola.22712.
- [71] S. Torino, B. Corrado, M. Iodice, ve G. Coppola, "Pdms-based microfluidic devices for cell culture", *Inventions*, c. 3, sy 3. MDPI Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 01 Eylül 2018. doi: 10.3390/inventions3030065.

- [72] “<https://www.sigmaaldrich.com/TR/en/product/aldrich/761036>”, (*Erişim Tarihi: 28.04.2023, 21.15*).
- [73] J. B. Christen ve A. G. Andreou, “Design, fabrication, and testing of a hybrid CMOS/PDMS microsystem for cell culture and incubation”, *IEEE Trans Biomed Circuits Syst*, c. 1, sy 1, ss. 3-18, Mar. 2007, doi: 10.1109/TBCAS.2007.893189.
- [74] A. Bernard, E. Delamarche, H. Schmid, B. Michel, H. R. Bosshard, ve H. Biebuyck, “Printing Patterns of Proteins”, *The ACS Journal of Surfaces and Colloids*, Kas. 1998.
- [75] E. Leclerc, Y. Sakai, ve T. Fujii, “Cell Culture in 3-Dimensional Microfluidic Structure of PDMS ( polydimethylsiloxane)”, 2003.
- [76] G. F. Joyce, “Forty years of in vitro evolution”, *Angewandte Chemie - International Edition*, c. 46, sy 34, ss. 6420-6436, 2007, doi: 10.1002/anie.200701369.
- [77] R. I. Freshney, *Culture of Animal Cells A Manual of Basic Technique And Specialized Applications*, 6th bs. John Wiley & Sons, Inc., 2010.
- [78] N. T. Elliott ve F. Yuan, “A review of three-dimensional in vitro tissue models for drug discovery and transport studies”, *J Pharm Sci*, c. 100, sy 1, ss. 59-74, 2011, doi: 10.1002/jps.22257.
- [79] Y. García ve J. Díaz-Castro, “Advantages and disadvantages of the animal models v. in vitro studies in iron metabolism: A review”, *Animal*, c. 7, sy 10, ss. 1651-1658, Eki. 2013, doi: 10.1017/S1751731113001134.
- [80] M. E. Katt, A. L. Placone, A. D. Wong, Z. S. Xu, ve P. C. Searson, “In vitro tumor models: Advantages, disadvantages, variables, and selecting the right platform”, *Front Bioeng Biotechnol*, c. 4, sy FEB, Şub. 2016, doi: 10.3389/fbioe.2016.00012.
- [81] M. Arora, “Cell Culture Media: A Review”, *Materials and Methods*, c. 3, Mar. 2013, doi: 10.13070/mm.en.3.175.
- [82] M. Butler, “Animal cell cultures: Recent achievements and perspectives in the production of biopharmaceuticals”, *Appl Microbiol Biotechnol*, c. 68, sy 3, ss. 283-291, Ağu. 2005, doi: 10.1007/s00253-005-1980-8.

- [83] A. Bal-Price ve S. Coecke, "Guidance on Good Cell Culture Practice (GCCP)", *Neuromethods*, c. 56, ss. 1-25, 2011, doi: 10.1007/978-1-61779-077-5\_1.
- [84] H. Naderi, M. M. Matin, ve A. R. Bahrami, "Review paper: Critical issues in tissue engineering: Biomaterials, cell sources, angiogenesis, and drug delivery systems", *J Biomater Appl*, c. 26, sy 4, ss. 383-417, Eki. 2011, doi: 10.1177/0885328211408946.
- [85] D. Pamies ve T. Hartung, "21st century cell culture for 21st century toxicology", *Chem Res Toxicol*, c. 30, sy 1, ss. 43-52, Oca. 2017, doi: 10.1021/acs.chemrestox.6b00269.
- [86] A. Vats, N. S. Tolley, J. M. Polak, ve L. D. K. Buttery, "Stem cells: Sources and applications", *Clin Otolaryngol Allied Sci*, c. 27, sy 4, ss. 227-232, 2002, doi: 10.1046/j.1365-2273.2002.00579.x.
- [87] K. Otsu *vd.*, "Stem cell sources for tooth regeneration: Current status and future prospects", *Front Physiol*, c. 5 FEB, 2014, doi: 10.3389/fphys.2014.00036.
- [88] T. P. Yoshino, U. Bickham, ve C. J. Bayne, "Molluscan cells in culture: Primary cell cultures and cell lines", *Can J Zool*, c. 91, sy 6, ss. 391-404, Haz. 2013, doi: 10.1139/cjz-2012-0258.
- [89] R. W. Nims ve Y. Reid, "Best practices for authenticating cell lines", *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, c. 53, sy 10, ss. 880-887, Ara. 2017, doi: 10.1007/s11626-017-0212-8.
- [90] L. ongthong Vajrabhaya ve S. Korsuwannawong, "Cytotoxicity evaluation of a Thai herb using tetrazolium (MTT) and sulforhodamine B (SRB) assays", *J Anal Sci Technol*, c. 9, sy 1, Ara. 2018, doi: 10.1186/s40543-018-0146-0.
- [91] M. Esghaei, H. Ghaffari, B. R. Esboei, Z. E. Tapeh, F. B. Salim, ve M. Motevalian, "Evaluation of anticancer activity of *Camellia sinensis* in the Caco-2 colorectal cancer cell line", *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, c. 19, sy 6, ss. 1697-1701, Haz. 2018, doi: 10.22034/APJCP.2018.19.6.1697.



- [92] D. H. Kim, S. H. Lee, K. N. Kim, K. M. Kim, I. B. Shim, ve Y. K. Lee, "Cytotoxicity of ferrite particles by MTT and agar diffusion methods for hyperthermic application", içinde *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, May. 2005, ss. 287-292. doi: 10.1016/j.jmmm.2005.02.078.
- [93] J. Gordon ve S. Amini, "General Overview of Neuronal Cell Culture", içinde *Neuronal Cell Culture - Methods and Protocols*, S. Amini ve M. K. White, Ed., 2nd bsNew York: Springer Science+Business Media, LLC, Springer Nature., 2021, ss. 1-8. doi: 10.1007/978-1-0716-1437-2.
- [94] S. Geuna, S. Raimondo, F. Fregnan, K. Haastert-Talini, ve C. Grothe, "In vitro models for peripheral nerve regeneration", *European Journal of Neuroscience*, c. 43, sy 3. Blackwell Publishing Ltd, ss. 287-296, 01 Şubat 2016. doi: 10.1111/ejn.13054.
- [95] D. Oprea, C. G. Sanz, M. M. Barsan, ve T. A. Enache, "PC-12 Cell Line as a Neuronal Cell Model for Biosensing Applications", *Biosensors*, c. 12, sy 7. MDPI, 01 Temmuz 2022. doi: 10.3390/bios12070500.
- [96] Z. Zhang, G. Tian, X. Duan, H. L. Chen, ve D. H. Kim Richie, "Nanostructured PEDOT Coatings for Electrode-Neuron Integration", *ACS Appl Bio Mater*, c. 4, sy 7, ss. 5556-5565, Tem. 2021, doi: 10.1021/acsabm.1c00375.
- [97] D. G. Harman vd., "Poly(3,4-ethylenedioxythiophene):dextran sulfate (PEDOT:DS) - A highly processable conductive organic biopolymer", *Acta Biomater*, c. 14, ss. 33-42, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.actbio.2014.11.049.
- [98] Rohm ve Haas, "Ion Exchange for Dummies". [Çevrimiçi]. Erişim adresi: [www.lenntech.com](http://www.lenntech.com)
- [99] "<https://www.spincoater.com/what-is-spin-coating.php>", (Erişim Tarihi: 28.04.2023, 19.30).
- [100] N. Sahu ve S. Panigrahi, "Fundamental understanding and modeling of spin coating process : A review", 2009.
- [101] S. H. Chung, D. H. Kim, H. Kim, H. Kim, ve S. W. Jeong, "Thermoelectric properties of PEDOT: PSS and acid-treated SWCNT composite films",

*Mater Today Commun*, c. 23, Haz. 2020, doi: 10.1016/j.mtcomm.2019.100867.

- [102] A. W. M. Diah, J. P. Quirino, W. Belcher, ve C. I. Holdsworth, "Investigation of the doping efficiency of poly(styrene sulfonic acid) in poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/poly(styrene sulfonic acid) dispersions by capillary electrophoresis", *Electrophoresis*, c. 35, sy 14, ss. 1976-1983, 2014, doi: 10.1002/elps.201400056.
- [103] B. Somboonsub, M. A. Invernale, S. Thongyai, P. Prasertthdam, D. A. Scola, ve G. A. Sotzing, "Preparation of the thermally stable conducting polymer PEDOT - Sulfonated poly(imide)", *Polymer (Guildf)*, c. 51, sy 6, ss. 1231-1236, Mar. 2010, doi: 10.1016/j.polymer.2010.01.048.
- [104] S. B. Rauer *vd.*, "Porous PEDOT:PSS Particles and their Application as Tunable Cell Culture Substrate", *Adv Mater Technol*, c. 7, sy 1, Oca. 2022, doi: 10.1002/admt.202100836.
- [105] S. Zhang *vd.*, "Poly(3,4-ethylenedioxythiophene):polystyrene sulfonate films with low conductivity and low acidity through a treatment of their solutions with probe ultrasonication and their application as hole transport layer in polymer solar cells and perovskite solar cells", *Org Electron*, c. 32, ss. 149-156, May. 2016, doi: 10.1016/j.orgel.2016.02.024.
- [106] J. H. Radermacher, "The effect of ionic strength on hydrodynamic radius for different microparticle surfaces", 2012.
- [107] J. Jiang, G. Oberdörster, ve P. Biswas, "Characterization of size, surface charge, and agglomeration state of nanoparticle dispersions for toxicological studies", *Journal of Nanoparticle Research*, c. 11, sy 1, ss. 77-89, Oca. 2009, doi: 10.1007/s11051-008-9446-4.
- [108] R. Tian *vd.*, "Activation energies of colloidal particle aggregation: Towards a quantitative characterization of specific ion effects", *Physical Chemistry Chemical Physics*, c. 16, sy 19, ss. 8828-8836, May. 2014, doi: 10.1039/c3cp54813a.
- [109] V. C. Bui *vd.*, "Physicochemical Characteristics of Platelet Factor 4 under Various Conditions are Relevant for Heparin-Induced Thrombocytopenia

- Testing”, *Journal of Physical Chemistry B*, c. 124, sy 8, ss. 1438-1443, Şub. 2020, doi: 10.1021/acs.jpcc.9b11695.
- [110] Y. Xu *vd.*, “Cytocompatible, Injectable, and Electroconductive Soft Adhesives with Hybrid Covalent/Noncovalent Dynamic Network”, *Advanced Science*, c. 6, sy 15, 2019, doi: 10.1002/adv.201802077.
- [111] P. Singh, A. Raman, ve N. Kumar, “Spectroscopic and Simulation Analysis of Facile PEDOT:PSS Layer Deposition-Silicon for Perovskite Solar Cell”, doi: 10.1007/s12633-019-00284-5/Published.
- [112] N. A. Chopan ve H. T. N. Chishti, “Studies on copper (II) removal from aqueous solutions by poly (3,4-ethylene dioxythiophene) polystyrene/sulphonate Sn (IV)tungstatophosphate (PEDOT: PSS/STP) nanocomposite”, *Int J Environ Anal Chem*, 2022, doi: 10.1080/03067319.2022.2059365.
- [113] E. Montibon, L. Järnström, ve M. Lestelius, “Characterization of poly(3,4-ethylenedioxythiophene)/poly(styrene sulfonate) (PEDOT:PSS) adsorption on cellulosic materials”, *Cellulose*, c. 16, sy 5, ss. 807-815, 2009, doi: 10.1007/s10570-009-9303-3.
- [114] M. Horikawa *vd.*, “The development of a highly conductive PEDOT system by doping with partially crystalline sulfated cellulose and its electric conductivity”, *J Mater Chem C Mater*, c. 3, sy 34, ss. 8881-8887, Tem. 2015, doi: 10.1039/c5tc02074c.
- [115] J. Štulík *vd.*, “Comparison of organic thermistors based on PEDOT:PSS and PEDOT:tos thin films under various thermal and humidity conditions”, *Sens Actuators B Chem*, c. 275, ss. 359-366, Ara. 2018, doi: 10.1016/j.snb.2018.08.054.
- [116] Y. Zhang, A. Narayanan, F. Mugele, M. A. Cohen Stuart, ve M. H. G. Duits, “Charge inversion and colloidal stability of carbon black in battery electrolyte solutions”, *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp*, c. 489, ss. 461-468, Oca. 2016, doi: 10.1016/j.colsurfa.2015.08.041.
- [117] D. Alemu, H. Y. Wei, K. C. Ho, ve C. W. Chu, “Highly conductive PEDOT:PSS electrode by simple film treatment with methanol for ITO-free

- polymer solar cells”, *Energy Environ Sci*, c. 5, sy 11, ss. 9662-9671, Kas. 2012, doi: 10.1039/c2ee22595f.
- [118] S. K. Jebur, A. J. Braihi, ve A. S. Hassan, “Graphene effects on the structural, morphological and optical properties of PEDOT:PSS thin films”, içinde *Materials Today: Proceedings*, Elsevier Ltd, 2022, ss. 2733-2740. doi: 10.1016/j.matpr.2021.09.255.
- [119] Y. Liu vd., “Enhanced Dispersion of TiO<sub>2</sub> Nanoparticles in a TiO<sub>2</sub>/PEDOT:PSS Hybrid Nanocomposite via Plasma-Liquid Interactions”, *Sci Rep*, c. 5, Eki. 2015, doi: 10.1038/srep15765.
- [120] J. Ram vd., “Development of WO<sub>3</sub>-PEDOT: PSS hybrid nanocomposites based devices for liquefied petroleum gas (LPG) sensor”, *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, c. 30, sy 14, ss. 13593-13603, Tem. 2019, doi: 10.1007/s10854-019-01728-9.
- [121] Z. Zhu, C. Liu, J. Xu, Q. Jiang, H. Shi, ve E. Liu, “Improving the electrical conductivity of PEDOT:PSS films by binary secondary doping”, *Electronic Materials Letters*, c. 12, sy 1, ss. 54-58, Oca. 2016, doi: 10.1007/s13391-015-5272-x.
- [122] J. Yan vd., “Plasticizer and catalyst co-functionalized PEDOT:PSS enables stretchable electrochemical sensing of living cells”, *Chem Sci*, c. 12, sy 43, ss. 14432-14440, Kas. 2021, doi: 10.1039/d1sc04138j.
- [123] H. Z. Zhang, R. S. Li, N. Wang, L. Qi, C. Z. Huang, ve J. Wang, “Heparin sodium-selective ‘on-off’ and lysine-selective ‘off-on’ fluorescence switching of cadmium telluride quantum dots and their analytical applications”, *Analytical Methods*, c. 8, sy 2, ss. 453-459, Oca. 2016, doi: 10.1039/c5ay02490k.
- [124] P. V. A. Bueno vd., “N,N-Dimethyl chitosan/heparin polyelectrolyte complex vehicle for efficient heparin delivery”, *Int J Biol Macromol*, c. 75, ss. 186-191, Nis. 2015, doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.01.030.
- [125] L. N. Sim, F. C. Sentanin, A. Pawlicka, R. Yahya, ve A. K. Arof, “Development of polyacrylonitrile-based polymer electrolytes incorporated with lithium bis(trifluoromethane)sulfonimide for application in

- electrochromic device”, *Electrochim Acta*, c. 229, ss. 22-30, Mar. 2017, doi: 10.1016/j.electacta.2017.01.098.
- [126] O. P. Dimitriev, Y. P. Piryatinski, ve A. A. Pud, “Evidence of the controlled interaction between PEDOT and PSS in the PEDOT:PSS complex via concentration changes of the complex solution”, *Journal of Physical Chemistry B*, c. 115, sy 6, ss. 1357-1362, Şub. 2011, doi: 10.1021/jp110545t.
- [127] Y. Mochizuki, T. Horii, ve H. Okuzaki, “Effect of pH on Structure and Conductivity of PEDOT/PSS”, 2012.
- [128] S. Kim vd., “Purification of PEDOT:PSS by Ultrafiltration for Highly Conductive Transparent Electrode of All-Printed Organic Devices”, *Advanced Materials*, c. 28, sy 46, ss. 10149-10154, Ara. 2016, doi: 10.1002/adma.201603313.
- [129] M. O. Farea, H. A. Alhadlaq, Z. A. M. Alaizeri, A. A. A. Ahmed, M. O. Sallam, ve M. Ahamed, “High Performance of Carbon Monoxide Gas Sensor Based on a Novel PEDOT:PSS/PPA Nanocomposite”, *ACS Omega*, c. 7, sy 26, ss. 22492-22499, Tem. 2022, doi: 10.1021/acsomega.2c01664.
- [130] L. Duan, Y. Zhao, F. Guo, W. Liu, C. Hou, ve Z. Ni, “Enzymatic-catalyzed polymerization of water-soluble electrically conductive polymer PEDOT:PSS”, *Polym Adv Technol*, c. 25, sy 8, ss. 896-899, 2014, doi: 10.1002/pat.3323.
- [131] M. Namkoong vd., “Moldable and transferrable conductive nanocomposites for epidermal electronics”, *npj Flexible Electronics*, c. 6, sy 1, Ara. 2022, doi: 10.1038/s41528-022-00170-y.
- [132] A. Closson, H. Richards, Z. Xu, C. Jin, L. Dong, ve J. X. J. Zhang, “Method for Inkjet-Printing PEDOT:PSS Polymer Electrode Arrays on Piezoelectric PVDF-TrFE Fibers”, *IEEE Sens J*, c. 21, sy 23, ss. 26277-26285, Ara. 2021, doi: 10.1109/JSEN.2021.3071321.

- [133] C. K. Lee ve Y. J. Park, "Csl as Multifunctional Redox Mediator for Enhanced Li-Air Batteries", *ACS Appl Mater Interfaces*, c. 8, sy 13, ss. 8561-8567, Nis. 2016, doi: 10.1021/acsami.6b01775.
- [134] M. Asplund, H. von Holst, ve O. Inganäs, "Composite biomolecule/PEDOT materials for neural electrodes", *Biointerphases*, c. 3, sy 3, ss. 83-93, Eyl. 2008, doi: 10.1116/1.2998407.
- [135] F. Zabihi, Y. Xie, S. Gao, ve M. Eslamian, "Morphology, conductivity, and wetting characteristics of PEDOT:PSS thin films deposited by spin and spray coating", *Appl Surf Sci*, c. 338, ss. 163-177, May. 2015, doi: 10.1016/j.apsusc.2015.02.128.
- [136] T. Stöcker, A. Köhler, ve R. Moos, "Why does the electrical conductivity in PEDOT:PSS decrease with PSS content? A study combining thermoelectric measurements with impedance spectroscopy", *J Polym Sci B Polym Phys*, c. 50, sy 14, ss. 976-983, Tem. 2012, doi: 10.1002/polb.23089.
- [137] X. Li vd., "Effects of Cationic Species in Salts on the Electrical Conductivity of Doped PEDOT:PSS Films", *ACS Appl Polym Mater*, c. 3, sy 1, ss. 98-103, Oca. 2021, doi: 10.1021/acsapm.0c01084.
- [138] D. Bodas ve C. Khan-Malek, "Formation of more stable hydrophilic surfaces of PDMS by plasma and chemical treatments", *Microelectron Eng*, c. 83, sy 4-9 SPEC. ISS., ss. 1277-1279, Nis. 2006, doi: 10.1016/j.mee.2006.01.195.
- [139] C. De Menezes Atayde ve I. Doi, "Highly stable hydrophilic surfaces of PDMS thin layer obtained by UV radiation and oxygen plasma treatments", içinde *Physica Status Solidi (C) Current Topics in Solid State Physics*, 2010, ss. 189-192. doi: 10.1002/pssc.200982419.
- [140] P. Pan vd., "Temperature-variable FTIR and solid-state <sup>13</sup>C NMR investigations on crystalline structure and molecular dynamics of polymorphic poly(l -lactide) and poly(l -lactide)/poly(d -lactide) stereocomplex", *Macromolecules*, c. 45, sy 1, ss. 189-197, Oca. 2012, doi: 10.1021/ma201906a.

- [141] Y. X. Weng, Y. J. Jin, Q. Y. Meng, L. Wang, M. Zhang, ve Y. Z. Wang, "Biodegradation behavior of poly(butylene adipate-co-terephthalate) (PBAT), poly(lactic acid) (PLA), and their blend under soil conditions", *Polym Test*, c. 32, sy 5, ss. 918-926, 2013, doi: 10.1016/j.polymertesting.2013.05.001.
- [142] G. H. Kim, L. Shao, K. Zhang, ve K. P. Pipe, "Engineered doping of organic semiconductors for enhanced thermoelectric efficiency", *Nat Mater*, c. 12, sy 8, ss. 719-723, Ağu. 2013, doi: 10.1038/nmat3635.
- [143] G. Prunet vd., "A review on conductive polymers and their hybrids for flexible and wearable thermoelectric applications", *Materials Today Physics*, c. 18. Elsevier Ltd, 01 Mayıs 2021. doi: 10.1016/j.mtphys.2021.100402.
- [144] P. Zarrintaj vd., "Agarose-based biomaterials for tissue engineering", *Carbohydrate Polymers*, c. 187. Elsevier Ltd, ss. 66-84, 01 Mayıs 2018. doi: 10.1016/j.carbpol.2018.01.060.
- [145] A. Saberi, F. Jabbari, P. Zarrintaj, M. R. Saeb, ve M. Mozafari, "Electrically conductive materials: Opportunities and challenges in tissue engineering", *Biomolecules*, c. 9, sy 9. MDPI AG, 01 Eylül 2019. doi: 10.3390/biom9090448.
- [146] C. Li, J. Zhang, J. Han, ve B. Yao, "A numerical solution to the effects of surface roughness on water-coal contact angle", *Sci Rep*, c. 11, sy 1, Ara. 2021, doi: 10.1038/s41598-020-80729-9.
- [147] M. Getnet Tadesse, C. Loghin, Y. Chen, L. Wang, D. Catalin, ve V. Nierstrasz, "Effect of liquid immersion of PEDOT: PSS-coated polyester fabric on surface resistance and wettability", *Smart Mater Struct*, c. 26, sy 6, May. 2017, doi: 10.1088/1361-665X/aa6f25.
- [148] T. M. Huang, S. Batra, J. Hu, T. Miyoshi, ve M. Cakmak, "Chemical cross-linking of conducting poly(3,4-ethylenedioxythiophene): poly(styrenesulfonate) (PEDOT:PSS) using poly(ethylene oxide) (PEO)", *Polymer (Guildf)*, c. 54, sy 23, ss. 6455-6462, Kas. 2013, doi: 10.1016/j.polymer.2013.09.046.

- [149] C. Duc, A. Vlandas, G. G. Malliaras, ve V. Senez, "Wettability of PEDOT:PSS films", *Soft Matter*, c. 12, sy 23, ss. 5146-5153, 2016, doi: 10.1039/c6sm00599c.
- [150] B. Tan *vd.*, "LiTFSI-Free Spiro-OMeTAD-Based Perovskite Solar Cells with Power Conversion Efficiencies Exceeding 19%", *Adv Energy Mater*, c. 9, sy 32, Ağu. 2019, doi: 10.1002/aenm.201901519.
- [151] A. Chiolerio *vd.*, "Inkjet-printed PEDOT:PSS electrodes on plasma-modified PDMS nanocomposites: Quantifying plasma treatment hardness", *RSC Adv*, c. 4, sy 93, ss. 51477-51485, Eki. 2014, doi: 10.1039/c4ra06878e.
- [152] M. T. Khorasani, H. Mirzadeh, ve Z. Kermani, "Wettability of porous polydimethylsiloxane surface: Morphology study", *Appl Surf Sci*, c. 242, sy 3-4, ss. 339-345, Nis. 2005, doi: 10.1016/j.apsusc.2004.08.035.
- [153] O. Monticelli, S. Bocchini, L. Gardella, D. Cavallo, P. Cebe, ve G. Germelli, "Impact of synthetic talc on PLLA electrospun fibers", *Eur Polym J*, c. 49, sy 9, ss. 2572-2583, Eyl. 2013, doi: 10.1016/j.eurpolymj.2013.05.017.
- [154] S. Mattioli, J. M. Kenny, ve I. Armentano, "Plasma surface modification of porous PLLA films: Analysis of surface properties and in vitro hydrolytic degradation", *J Appl Polym Sci*, c. 125, sy SUPPL. 2, Eyl. 2012, doi: 10.1002/app.36827.
- [155] K. E. Uhrich, T. T. Thomas, C. T. Laurencin, ve R. Langer, "In vitro degradation characteristics of poly(anhydride-imides) containing trimellitylimidoglycine", *J Appl Polym Sci*, c. 63, sy 11, ss. 1401-1411, Oca. 1997, doi: 10.1002/(SICI)1097-4628(19970314)63:11<1401::AID-APP2>3.0.CO;2-Q.
- [156] M. Liu, J. Sun, Y. Sun, C. Bock, ve Q. Chen, "Thickness-dependent mechanical properties of polydimethylsiloxane membranes", *Journal of Micromechanics and Microengineering*, c. 19, sy 3, 2009, doi: 10.1088/0960-1317/19/3/035028.
- [157] Y. S. Liu, Q. L. Huang, A. Kienzle, W. E. G. Müller, ve Q. L. Feng, "In vitro degradation of porous PLLA/pearl powder composite scaffolds", *Materials*



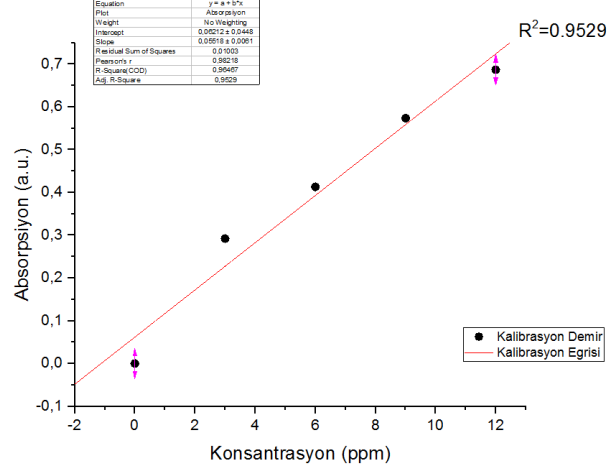
*Science and Engineering C*, c. 38, sy 1, ss. 227-234, May. 2014, doi: 10.1016/j.msec.2014.02.007.

- [158] F. Nazir, M. Iqbal, A. N. Khan, M. Mazhar, ve Z. Hussain, "Fabrication of robust poly L-lactic acid/cyclic olefinic copolymer (PLLA/COC) blends: study of physical properties, structure, and cytocompatibility for bone tissue engineering", *Journal of Materials Research and Technology*, c. 13, ss. 1732-1751, Tem. 2021, doi: 10.1016/j.jmrt.2021.05.073.
- [159] W. Du, Z. Zhang, ve Z. Li, "Influence of the weight ratio of polydimethylsiloxane modified gelatin to silicone rubber on the potential performance of asymmetric bilayer membranes as wound dressings", *Polym Int*, c. 68, sy 10, ss. 1739-1747, Eki. 2019, doi: 10.1002/pi.5881.
- [160] E. U. Okoroafor ve M. Newborough, "Minimising frost growth on cold surfaces exposed to humid air by means of crosslinked hydrophilic polymeric coatings", *Appl Therm Eng*, ss. 737-758, 2000, [Çevrimiçi]. Erişim adresi: [www.elsevier.com/locate/apthermeng](http://www.elsevier.com/locate/apthermeng)
- [161] I. Keranov, T. G. Vladkova, M. Minchev, A. Kostadinova, G. Altankov, ve P. Dineff, "Topography characterization and initial cellular interaction of plasma-based ar1 beam-treated PDMS surfaces", *J Appl Polym Sci*, c. 111, sy 5, ss. 2637-2646, Mar. 2009, doi: 10.1002/app.29185.
- [162] E. Pedraza, M. M. Coronel, C. A. Fraker, C. Ricordi, ve C. L. Stabler, "Preventing hypoxia-induced cell death in beta cells and islets via hydrolytically activated, oxygen-generating biomaterials", *Proc Natl Acad Sci U S A*, c. 109, sy 11, ss. 4245-4250, Mar. 2012, doi: 10.1073/pnas.1113560109.
- [163] B. Xu vd., "Non-linear elasticity of core/shell spun PGS/PLLA fibres and their effect on cell proliferation", *Biomaterials*, c. 34, sy 27, ss. 6306-6317, Eyl. 2013, doi: 10.1016/j.biomaterials.2013.05.009.
- [164] T. Mosmann, "Rapid Colorimetric Assay for Cellular Growth and Survival: Application to Proliferation and Cytotoxicity Assays", 1983.

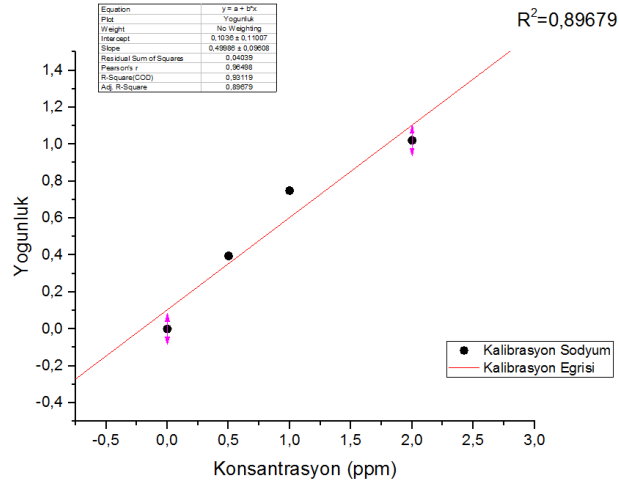
- [165] A. R. Harris ve G. G. Wallace, "Organic Electrodes and Communications with Excitable Cells", *Advanced Functional Materials*, c. 28, sy 12. Wiley-VCH Verlag, 21 Mart 2018. doi: 10.1002/adfm.201700587.
- [166] M. Asplund *vd.*, "Toxicity evaluation of PEDOT/biomolecular composites intended for neural communication electrodes", *Biomedical Materials*, c. 4, sy 4, 2009, doi: 10.1088/1748-6041/4/4/045009.
- [167] D. S. Lee *vd.*, "Biocompatibility of a pdms-coated micro-device: Bladder volume monitoring sensor", *Chinese Journal of Polymer Science (English Edition)*, c. 30, sy 2, ss. 242-249, 2012, doi: 10.1007/s10118-012-1119-1.
- [168] M. V. Xavier *vd.*, "PLLA Synthesis and Nanofibers Production: Viability by Human Mesenchymal Stem Cell from Adipose Tissue", içinde *Procedia CIRP*, Elsevier B.V., 2016, ss. 213-221. doi: 10.1016/j.procir.2015.11.019.
- [169] M. M. Khoobi, H. Naddaf, E. Hoveizi, ve T. Mohammadi, "Silymarin effect on experimental bone defect repair in rat following implantation of the electrospun PLA/carbon nanotubes scaffold associated with Wharton's jelly mesenchymal stem cells", *J Biomed Mater Res A*, c. 108, sy 9, ss. 1944-1954, Eyl. 2020, doi: 10.1002/jbm.a.36957.

# EKLER

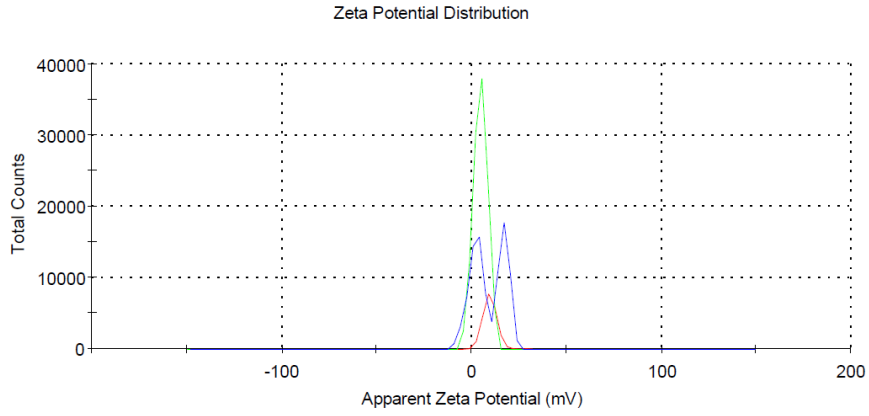
## EK 1 – Demir İyonu AAS Kalibrasyon Eğrisi



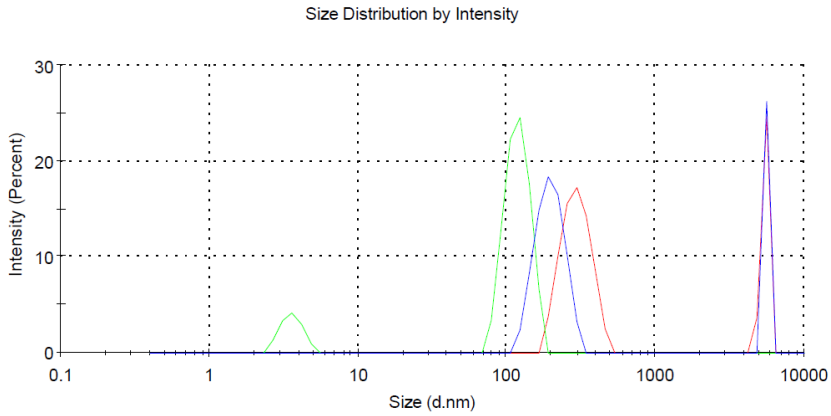
## EK 2 – Sodyum İyonu AAS Kalibrasyon Eğrisi



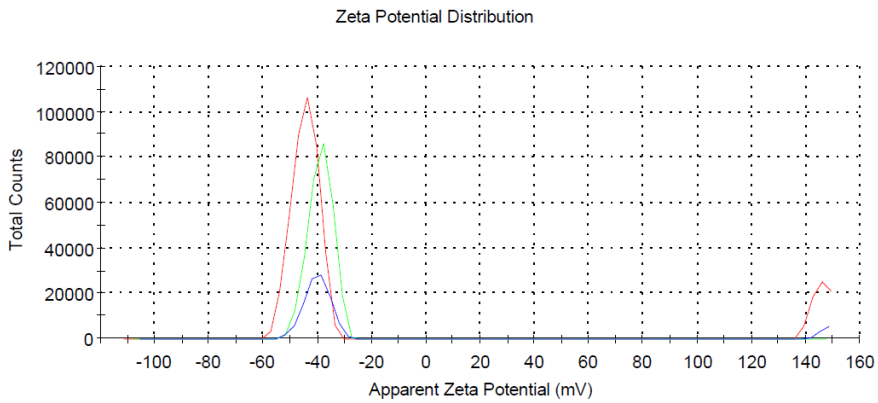
### EK 3 – PPSD/GLİ Zeta Potansiyel Grafiği



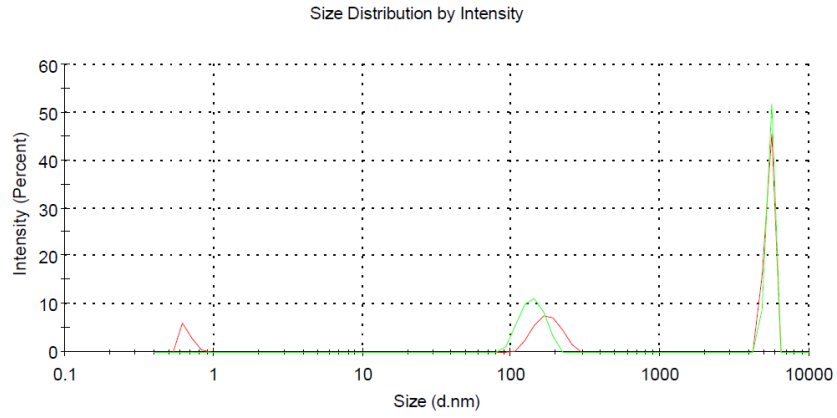
### EK 4 – PPSD/GLİ Zeta Parçacık Dağılımı Grafiği



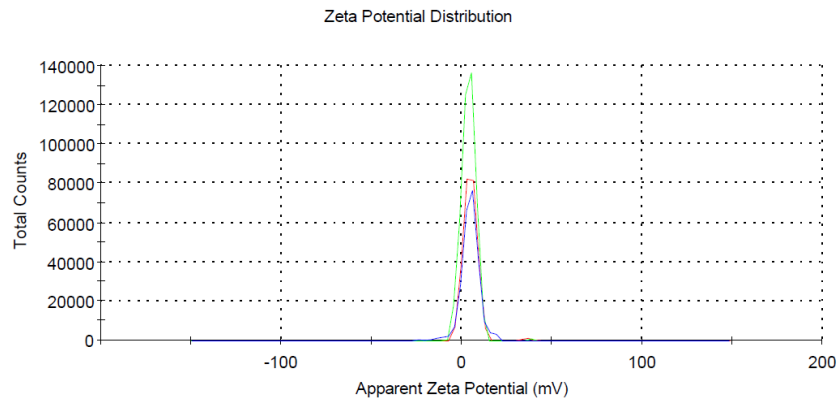
### EK 5 – PPSD/BİS/GLİ Zeta Potansiyel Grafiği



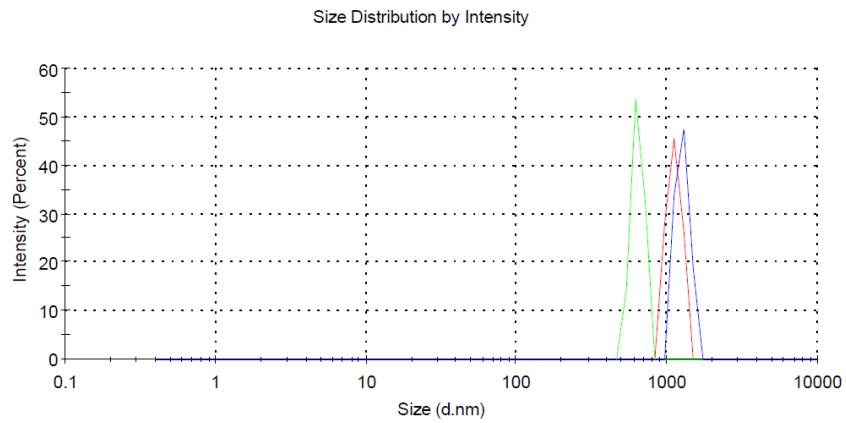
## EK 6 – PPSD/BİS/GLİ Zeta Parçacık Dağılımı Grafiği



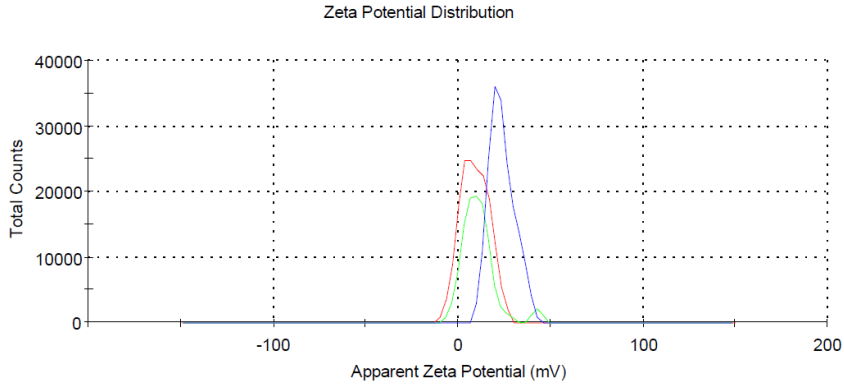
## EK 7 – PEHE/GLİ Zeta Potansiyel Grafiği



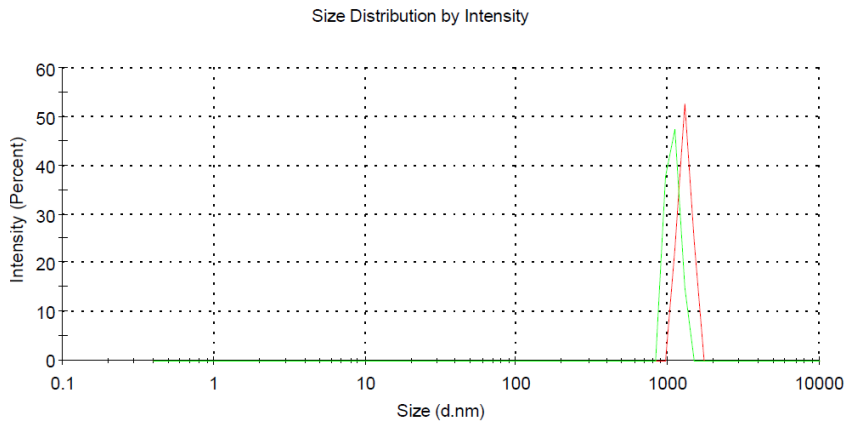
## EK 8 – PEHE/GLİ Zeta Parçacık Dağılımı Grafiği



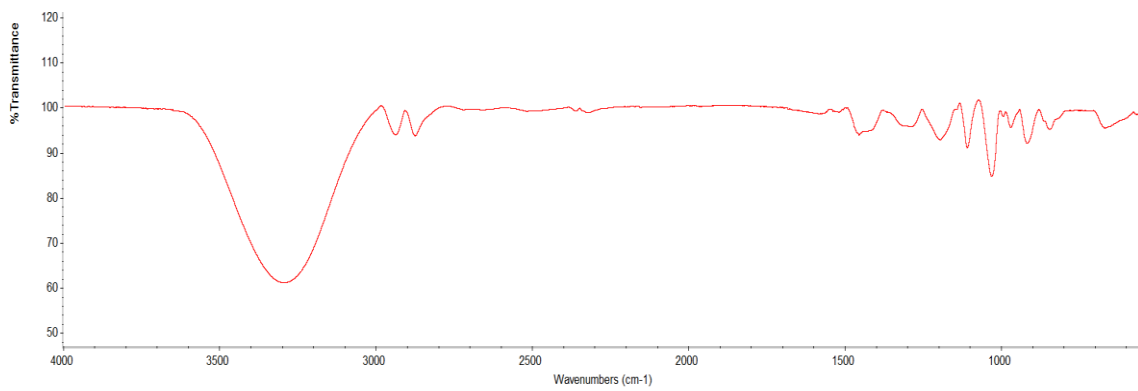
## EK 9 – PEHE/BİS/GLİ Zeta Potansiyel Grafiği



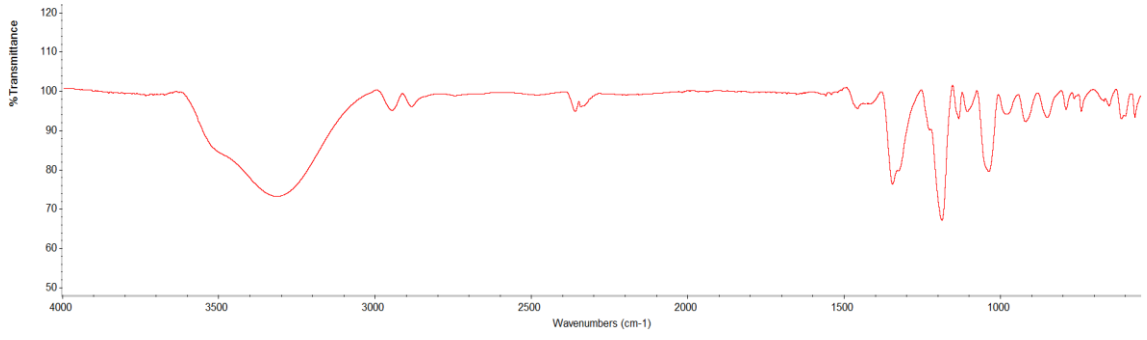
## EK 10 – PEHE/BİS/GLİ Zeta Parçacık Dağılımı Grafiği



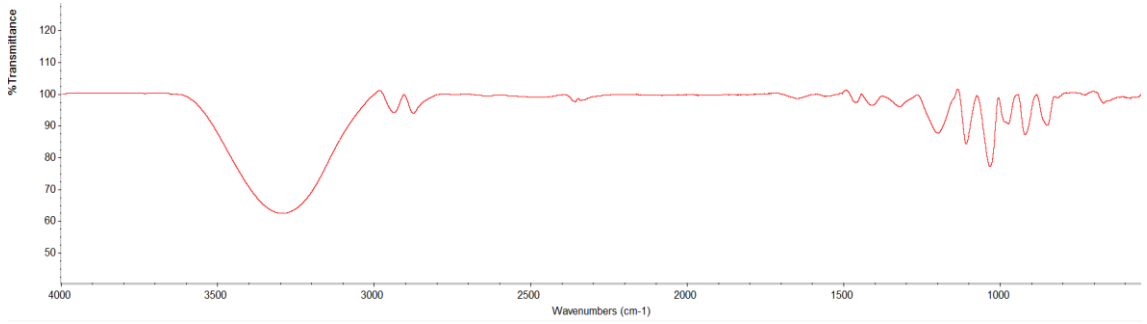
## EK 11 – PPSD/GLİ FTIR Spektrumu



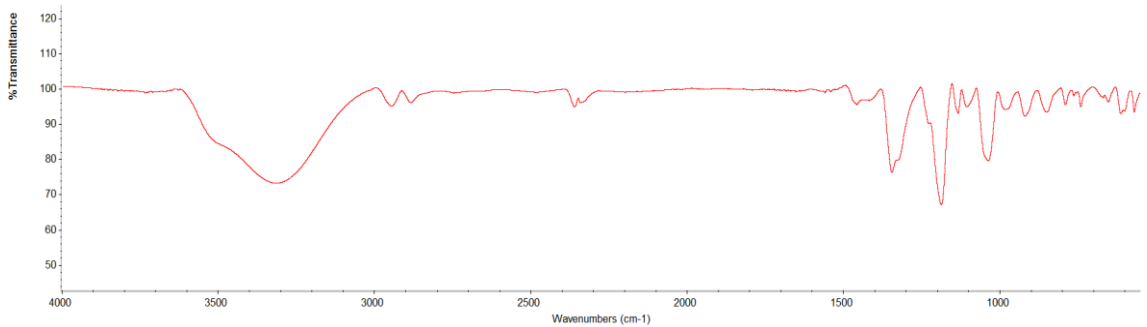
## EK 12 – PPSD/BİS/GLİ FTIR Spektrumu



## EK 13 – PEHE/GLİ FTIR Spektrumu



## EK 14 – PEHE/BİS/GLİ FTIR Spektrumu



## EK 15 - Tez Çalışması Orjinallik Raporu









